



# THÈSE

En vue de l'obtention du  
**DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE**  
Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

---

Présentée et soutenue par  
**Hélène VILLARS**

Le 22 mars 2022

« **Place de l'éducation thérapeutique, dans une approche  
dyadique, sur la qualité de vie du patient atteint de maladie  
d'Alzheimer et son aidant** »

---

Ecole doctorale : **BSB - Biologie, Santé, Biotechnologies**

Spécialité : **SCIENCES DU VIEILLISSEMENT GEROSCIENCES**

Unité de recherche :

**CERPOP - Centre d'Epidémiologie et de Recherche en santé des POPulations  
de Toulouse**

Thèse dirigée par

**Maria Eugenia SOTO MARTIN et Virginie GARDETTE**

Jury

M. François PUISIEUX, Rapporteur

M. Joël BELMIN, Rapporteur

Mme Sandrine ANDRIEU, Examinatrice

M. Joël ANKRI, Examineur

Mme Maria Eugenia SOTO MARTIN, Directrice de thèse

Mme Virginie GARDETTE, Directrice de thèse

## **Remerciements**

### **A Monsieur le Pr Joël Ankri**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de siéger au jury de cette thèse. Recevez le témoignage de mon profond respect.

### **A Monsieur le Pr Joël Belmin,**

Je vous suis reconnaissante d'avoir accordé l'attention nécessaire à mon travail de thèse. Merci pour la qualité de l'enseignement que vous m'avez prodigué, qui s'avère une source constante de motivation. Permettez-moi de vous exprimer toute ma gratitude.

### **A Monsieur le Pr François Puisieux,**

Je tiens à vous remercier très sincèrement d'avoir accepté de juger mes travaux, menés dans une thématique que vous avez contribué à ouvrir au champ de la recherche clinique.

### **A Madame le Pr Sandrine Andrieu**

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et de m'avoir ainsi fait bénéficier de ton éclairage expert sur ces questions. C'est une fierté pour moi d'avoir travaillé dans ton équipe.

### **A mes directrices de thèse :**

#### **Madame le Pr Maria-Eugenia Soto-Martin,**

Un grand merci pour le soutien que tu m'as apporté durant ce travail et pour ton aide précieuse dans l'élaboration du manuscrit. Ton parcours professionnel exemplaire est une source d'inspiration pour moi. Merci enfin de poursuivre l'effort de recherche sur ce thème grâce aux projets que tu portes.

#### **Madame le Pr Virginie Gardette,**

Ce travail n'aurait jamais pu avoir lieu sans ton investissement crucial sur sa méthodologie. Je te remercie sincèrement pour l'énergie et le temps que tu y as consacré, ainsi que pour la relecture attentive des différents articles. Je me permets de te dire le grand respect que m'inspirent ta rigueur scientifique et ta force de travail. J'espère que notre collaboration ne s'arrêtera pas là !

#### **A Mme et Mrs le Pr Fati Nourhashemi, le Pr Bruno Vellas et le Pr Yves Rolland,**

Merci de m'avoir accordé votre confiance dans les activités cliniques du Gérontopôle.

**A Mme Christelle Cantet,** merci pour ton engagement, ta patience et ta disponibilité. Ce travail n'aurait pas pu être mené à bien sans ta grande compétence.

**A toute l'équipe du projet THERAD,** Mmes Zueras, Bautrait et Jolimay, Mmes le Dr Perrin et le Dr De Peretti. Merci à chacune pour son travail à mes côtés. Sans vous, tout cela n'aurait pas pu avoir lieu.

**A Mme le Dr Frayssignes et M le Dr Brunel** pour leurs participations respectives,

*A mes enfants, Isaure et Paul-Ernest,*

Merci pour votre patience dans les dernières heures de la rédaction de ce manuscrit.

*A Christophe,*

Merci pour ton soutien durant toutes ces années et ton amour au quotidien.

*A mes parents,*

Merci pour le goût du travail et l'énergie que vous m'avez transmis.

*A mes grands-parents, mon arrière-grand-mère, ma tante et ma marraine, disparus mais toujours présent,*

*A ma sœur, mon beau-frère et mon neveu,*

*A tous mes amis, d'hier et d'aujourd'hui,*

*A la promotion « Star 97 » de la faculté de médecine de Toulouse Purpan,*

*A tous mes collègues du Gérotopôle de Toulouse et toutes les équipes des unités dans lesquelles j'ai eu la chance d'exercer : l'unité de cardiogériatrie, l'unité de soins aigus Alzheimer et l'hôpital de jour de médecine gériatrique. J'espère que ce travail sera source de fierté pour notre équipe ! J'ai passé à vos côtés des années professionnellement et humainement enrichissantes.*

*A mes collègues du projet Européen Care Campus, mené de 2017 à 2019, pour avoir élargi mon horizon professionnel,*

*A mes amis et confères du CHU de Toulouse,*

*A Jean Arlat, pour ses conseils avisés et son soutien,*

*A tous ceux qui ont contribué, d'une manière ou d'une autre, à la réalisation de ce travail,*

*A tous les participants de l'essai THERAD,*

Merci.

*Aux malades et leurs familles,*

## Table des matières

Glossaire

Liste des annexes

Résumé

I.	Préambule .....	11
II.	Contexte : maladie d'Alzheimer et son impact sur la dyade aidant/aidé.....	12
A.	Maladie d'Alzheimer .....	12
1.	Définition et critères diagnostiques.....	12
2.	Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées.....	13
3.	Histoire naturelle de la maladie .....	14
4.	Prise en charge actuelle. ....	15
B.	Les aidants.....	16
1.	Définition et historique du concept d'aidant .....	16
2.	Epidémiologie des aidants.....	17
3.	Relation d'aide, rôle d'aidant .....	17
4.	Conséquences du rôle d'aidant .....	18
5.	Le statut des aidants.....	20
C.	Le concept de dyade aidant/aidé.....	21
D.	Le maintien à domicile et l'EHPAD, des choix impactant la dyade.....	21
1.	Le maintien à domicile, enjeux et défi du soutien aux proches aidants.....	21
2.	L'EHPAD.....	22
III.	Justification de la recherche et problématisation .....	24
A.	Justification de la recherche.....	24
1.	L'éducation Thérapeutique (ETP).....	24
2.	Efficacité de l'ETP dans les maladies chroniques et en médecine gériatrique .....	24
3.	Place de l'ETP au sein des autres interventions non pharmacologiques dans la MA... ..	25
4.	Le concept de qualité de vie, définition .....	27
B.	Problématisation .....	28
1.	Revue de la littérature.....	28
2.	Etude de faisabilité.....	28
3.	Conception de THERAD .....	29

4.	Contextualisation de l'essai dans la littérature actuelle .....	33
IV	Hypothèses et objectifs du travail .....	34
A	Questions de recherche et hypothèses :.....	34
1	L'ETP est-elle efficace sur qualité de vie du patient ?.....	34
2	L'ETP est-elle efficace sur les aidants (qualité de vie et fardeau) ? .....	34
3	Existe-t-il des sous populations d'aidants cibles dans ces dyades âgées ?.....	34
4	Existe-t-il des facteurs associés à l'entrée en EHPAD chez les deux membres de la dyade, cibles d'interventions futures ? .....	34
B.	Objectifs .....	35
V	MATERIEL et METHODE .....	36
A	THERAD.....	36
1.	Présentation .....	36
2.	Participants.....	36
3.	Intervention : le programme d'ETP.....	37
4.	Objectifs .....	41
5.	Critères de jugement et données recueillies .....	41
6.	Analyse statistique des données .....	44
B	Base de données de l'hôpital de jour d'évaluation des fragilités et de prévention de la dépendance .....	47
1	Participants.....	48
2	Données recueillies .....	48
3	Analyse statistique des données.....	49
VI	TRAVAUX.....	50
A	Impact de l'ETP sur la qualité de vie du patient .....	50
B	Impact de l'ETP sur l'aidant (fardeau et qualité de vie).....	70
C	Identification de sous groupes d'aidants cibles, les aidants âgés .....	74
D	Facteurs predictifs de l'entrée en EHPAD chez chaque membre de la dyade.....	85
E	Travaux ancillaires .....	108
VII	DISCUSSION .....	111
A	Discussion des résultats : .....	111
1	Impact de l'ETP sur la qualité de vie du patient .....	111
a	Le choix du design de l'essai : .....	112

b La qualité de vie du malade heteroévaluée en tant que critère de jugement .....	112
c Le contenu et le format de l'intervention.....	114
2 Impact sur l'aidant (fardeau et qualité de vie).....	116
B Concevoir de futures interventions de type ETP.....	117
1 Quelles populations cibles d'aidants et de patients? .....	117
2 Quels critères de jugement? .....	119
3 La dyade, une cible en elle-même?.....	121
C Limite des travaux .....	122
D Forces .....	123
E Perspectives.....	124
VIII CONCLUSION.....	125
IX Reference .....	126
X Annexes .....	146

## **Glossaire**

ADL : Activities of Daily Living (activités de la vie quotidienne)

APA : Allocation Personnalisée d'Autonomie

CCV : Composante cerebrovasculaire

CPP: Comité de protection des personnes

CMRR : Centre Mémoire de Ressources et de Recherche sur la maladie d'Alzheimer

DREES : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

EGS : Evaluation Gérontologique Standardisée

ETP : Education Thérapeutique du Patient

HAS : Haute Autorité de Santé

HJFPD: Hôpital de jour d'évaluation des fragilités et prévention de la dépendance

IADL : Instrumental Activities of Daily living (activités instrumentales de la vie quotidienne)

IDE : Infirmière Diplômée d'Etat

INPES : Institut National de Prévention en Santé (nouvellement Santé Publique France)

ITT : Intention de Traiter (analyse en)

MA : Maladie d'Alzheimer

MAMA : Maladie d'Alzheimer et Maladies Apparentées

MMSE: Mini-Mental State Examination

NINCDS-ADRDA : National Institute of Neurological Disorders and Stroke—Alzheimer Disease and Related Disorders

NPI : NeuroPsychiatric Inventory, inventaire neuropsychiatrique

NHP: Nottingham Health Profile

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

QOL : Quality of life

SCPD : Symptômes Comportementaux et Psychologiques de la Démence

THERAD : «Therapeutic Education in Alzheimer's Disease »

TNCM : Trouble neurocognitif majeur

TNCL : Trouble neurocognitif léger

USLD : Unités de Soins de longue durée

ZBI : Zarit Burden Inventory (Echelle du Fardeau de Zarit)

### **Liste de annexes**

Annexe 1 : Liste et présentation des échelles

Annexe 2 : Principes généraux de l'Education thérapeutique

Annexe 3 : Etude de faisabilité

Annexe 4: Echelles de qualité de vie dans les MAMA

Annexe 5 : Protocole de THERAD

Annexe 6 : Exemples d'outils pédagogiques utilisés dans l'essai THERAD

Annexe 7 : Lauréate de la Bourse doctorale fondation Mederic Alzheimer

Annexe 8 : Travaux Ancillaires: présentation du projet Européen « Care Campus »

Annexe 9 : Travaux Ancillaires : article de revue sur l'ETP en oncogériatrie

## Résumé

Les stratégies non pharmacologiques sont au devant de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer (MA) et parmi elles, les interventions psychoéducationnelles. Nous avons émis l'hypothèse qu'une intervention d'Education Thérapeutique (ETP) adressée à la dyade pourrait avoir un impact positif sur la qualité de vie du patient et mené un essai pour la tester.

Les objectifs généraux étaient d'évaluer l'efficacité d'une ETP adressée à la dyade sur la qualité de vie du patient atteint de MA et sur le bien-être de l'aidant (fardeau et qualité de vie) mais aussi de mieux caractériser les sous populations cibles et les particularités des dyades pour concevoir de futures interventions. Nous avons aussi souhaité identifier des facteurs associés à l'entrée en EHPAD, chez chaque membre de la dyade.

THERAD est un essai monocentrique, randomisé et contrôlé évaluant l'impact de l'ETP sur la qualité de vie du patient atteint de MA à domicile, chez 196 dyades. L'intervention était un programme d'ETP. Le critère de jugement principal était la qualité de vie du patient heteroevaluée par l'aidant, à 2 mois sur l'échelle de qualité de vie QOL (Quality of life) de Logsdon. Les critères de jugement secondaires étaient la qualité de vie du patient autoévaluée, les troubles du comportement (NPI), le fardeau de l'aidant (Zarit), la qualité de vie de l'aidant (échelle NHP) à 6 mois.

Nous avons réalisé une analyse en intention de traiter et per protocole dans THERAD. Des analyses en sous-groupes ont été faites pour cibler les sous-populations d'aidants d'intérêt (genre, statut, fardeau). Nous avons aussi caractérisé 153 aidants dans une cohorte de 1711 sujets âgés (> 65 ans) et identifié des facteurs associés à l'entrée en EHPAD dans THERAD à 24 mois, par une analyse multivariée.

Nous ne mettons pas en évidence de différence significative sur la qualité de vie du patient rapportée par l'aidant à 2 mois mais une différence significative sur la qualité de vie autodéclarée à 2 mois et 6 mois, sans autres résultats significatifs (art1). Nous retrouvons un effet significatif de l'intervention sur la qualité de vie du patient évaluée par l'aidant à 6 et 12 mois dans le sous-groupes de fardeau élevé > 40 (vs  $\leq 20$ ) et sur la qualité de vie du patient évaluée par l'aidant à 2 mois dans le sous-groupe de fardeau modéré 20–40 (vs  $\leq 20$ ). Il n'y a pas d'autre résultat significatif dans les sous-groupes étudiés (art1).

Chez 153 aidants parmi 1711 sujets âgés, l'âge moyen, les comorbidités et le score de fragilité ne sont pas significativement différents entre aidants et non aidants Les hommes sont plus représentés chez les aidants, plus autonomes, avec de meilleures performances physiques, cognitives et nutritionnelles. Une plus importante consommation d'alcool est trouvée chez les aidants (art2).



Dans ces dyades, 5 facteurs prédictifs d'entrée en EHPAD ont été trouvés : un haut niveau socio-culturel du patient, un fardeau élevé de l'aidant, le statut d'aidant « enfant » et pour le patient, le fait d'être dépendant et une desinhibition. L'intervention n'est identifiée comme un facteur prédictif. Certains facteurs modifiables pourraient être la cible d'interventions d'ETP ou permettre d'identifier des sous-groupes (aidants enfants) (art3).

La qualité de vie du patient n'est pas améliorée par l'ETP, lorsqu'elle est évaluée par l'aidant mais significativement améliorée quand autoévaluée par le patient. Ce résultat souligne l'intérêt d'une double perspective et la nécessité d'efforts méthodologiques limitant les biais. Il invite à concevoir des interventions sur des populations ciblées de patients et d'aidants (selon le niveau de fardeau et/ou le statut aidant/enfant). Le fardeau pourrait être la cible d'interventions éducatives visant à l'amélioration de la qualité du malade mais aussi visant le maintien à domicile, car il est associé à l'entrée en EHPAD. C'est le fait d'être un aidant enfant qui est associé à l'entrée en EHPAD, sous-groupe potentiel d'intérêt. Ce type d'intervention reste pertinent, à la condition, soit, de mieux cibler les sous-populations d'intérêt et de choisir, pour elles, un critère de jugement pertinent, soit en l'intégrant à une offre multidimensionnelle, si l'on veut poursuivre l'amélioration de qualité de vie des deux membres de la dyade. L'approche dyadique qui permet de considérer le malade comme un sujet de soin, nous semble essentielle.

### **Abstract**

The lack of pharmacological treatment leads nonpharmacological therapies at the forefront of therapeutic strategies in Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD). Among them psychoeducational interventions are efficient. We hypothesized that a Therapeutic Patient Education (TPE) programme, using a dyadic approach, could have a positive impact on the patient's quality of life (QOL) and conducted a trial to test it.

Our objectives were to assess the efficacy of a TPE programme addressed to the dyad (caregiver/patient) on the AD patient's QOL proxy-reported by caregiver, its impact on the caregiver's well-being (QOL, burden), and to better characterize subgroups of caregivers and, lastly, identify predictors of nursing home placement (NHP) among dyads.

THERAD is a monocentric, randomized, controlled trial assessing the effect of a 2-month educational programme in AD patients (MMSE 11-26) among 196 dyads on patient's QOL caregiver-reported at 2 months. The intervention was a TPE programme (validated tools, format and methods). The primary outcome was the patient's QOL caregiver reported at 2 months. Secondary outcomes were : self-

reported patient QOL (same scale), autonomy, behavioural and psychological symptoms (NPI), and caregiver QOL (NHP) and burden (Zarit) were secondary outcomes at 6 months.

We performed an intention to treat analysis and sensitivity analysis in the THERAD per protocol population. Sub-group analysis were made (on gender, status, burden) on every outcomes (primary and secondary). A descriptive analysis of 153 caregivers (> 65 years) was made in a cohort of 1711 older adults from an ambulatory unit. We identified predictors of NHP in THERAD at 24 months by a multivariate analysis.

We did not report any significant difference in caregiver-reported patients' QOL at 2 months but a significant one in self-reported patients' QOL at 2 and 6 months. No significant results on secondary outcomes(art1). In the sub-group of exhausted caregivers (burden>40vs≤ 20) we retrieved a significative positive effect of intervention on the patient's proxy reported QOL at 6 and 12 months and a positive impact on patient's proxy reported QOL at 2 months in the sub group of moderate Burden(20–40 vs≤20). No other significant result was retrieved in subgroups (art1). In 153 older adults, caregivers, among 1711 subjects (>65) the mean age, level of comorbidities and frailty scores were the same in caregivers and non-caregivers. Men were most represented among caregivers. Caregivers were more independent, with greater physical performance, cognitive and nutritional. A higher alcohol consumption was found among caregivers (art2).

Five independent predictors of NHP from multivariate analysis: a higher patient education level, a high caregiver burden, being a child as caregiver status, loss of autonomy and disinhibition. No effect of the intervention. Some modifiable factors could be the target of future interventions (Burden), including TPE, or criteria to define sub-groups of interest (art3).

The caregiver did not report any improvement in the patient's QOL after a dyadic TPE, however the patient perceived one. This contrasted result underlines the interest of a double perspective and the need of methodological strains to limit bias. Our results emphasize the need to design dyadic interventions on target subpopulations of patients and/or caregivers according to the level of burden, the status (child vs spouse) The caregiver burden could be the target of TPE interventions aiming at improving the patient's QOL but also pursuing the « home choice » of dyads, because a high burden is associated with NHP. Old caregivers are probably weakened by the caregiver role besides it is being a child that is associated with NHP. There is a need to target subpopulation or to include this intervention in a multicomponent strategy, to pursue the aim of improving the dyad's QOL. The dyadic approach is essential, the AD patient being considered as a subject of care.

## I. Préambule

La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées (MAMA) pèsent lourdement sur les sociétés occidentales dont la France, en raison, conjointement, de leur prévalence chez le sujet âgé et du vieillissement de la population<sup>1</sup>, associés au manque actuel de solutions thérapeutiques pharmacologiques<sup>2,3</sup>. L'enjeu majeur de santé publique qu'elles représentent est illustré par la prévalence actuelle de la maladie d'Alzheimer (MA) en France où vivent près de 1,2 millions de malades<sup>4</sup>. Depuis plus de trente ans, différents médicaments ont été développés, testés, et mis sur le marché, sans malheureusement d'efficacité manifeste. En l'absence de traitement curatif, les interventions non pharmacologiques visant à alléger la souffrance des malades et de leurs proches sont donc en première ligne de la stratégie thérapeutique. Toute approche visant à améliorer la qualité de vie des personnes est à considérer comme un premier niveau pertinent et réaliste de prise en charge, centré sur le patient, à l'instar de ce qui existe dans la plupart des maladies chroniques.

Les MAMA pèsent également sur les proches aidants<sup>5</sup>. En France 11 millions de personnes sont "aidants" dont près de 5 millions d'une personne âgée de plus de 65 ans (et dans 2/3 des cas en raison d'une affection neuroévolutive de type MAMA). Le retentissement médical, social et sociétal de ce rôle d'aidant est majeur, soulevant notamment des questions d'équité entre les générations et d'égalité homme/femme. Si le tribut humain est important, la MA fait également peser sur la société en général un "fardeau" considérable<sup>5</sup>, menaçant dangereusement l'équilibre de notre système de soins. Ainsi existe-t-il à l'échelle Européenne et Française une nécessité actuelle d'adapter notre réponse médico-sociale mais aussi sanitaire face à cet enjeu<sup>3,6,7</sup>.

**Nous avons voulu, par ce travail de thèse, nous intéresser à la qualité de vie du sujet à domicile, considéré comme un "sujet" de soin. Aussi avons-nous conçu et mené une intervention de type "Education Thérapeutique" visant à améliorer cette qualité de vie. Ceci a été mené dans une perspective dyadique c'est-à-dire à destination de la dyade aidant/aidé à la fois dans l'intervention et l'évaluation. Nous en avons ensuite analysé les effets et contextualisé les résultats. Au vu du retentissement du rôle d'aidant sur la santé des aidants, et des enjeux complexes de la dyade aidant/aidé, autour du maintien à domicile notamment, il nous a semblé opportun de réfléchir ensuite à de possibles perspectives d'amélioration de ce type d'intervention dans le futur.**

## II. Contexte : maladie d'Alzheimer et son impact sur la dyade aidant/aidé

### A. Maladie d'Alzheimer

#### 1. Définition et critères diagnostiques

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection neuroevolutive en relation avec la présence neuropathologique de plaques amyloïdes et de dégénérescence neurofibrillaire associée à une atrophie cérébrale diffuse et une dégénérescence focale. L'hypothèse de la cascade amyloïde, impliquant le peptide amyloïde ABeta (Aβ) causant les plaques séniles et responsable au fil du temps d'un dysfonctionnement neuronal passant par l'atteinte neurofibrillaire a été la première retenue. Elle inférait qu'une pathologie neurofibrillaire liée à l'hyperphosphorylation de la protéine tau, composante des microtubules, induisait la neurodégénérescence<sup>8</sup>. Elle a fait consensus pendant plusieurs décennies<sup>9</sup> mais est actuellement controversée<sup>10,11</sup>.

Le développement des biomarqueurs: protéines du LCR ou plasmatique, imagerie fonctionnelle amyloïde et tau, cinétique de l'atrophie hippocampique a permis de mieux appréhender l'étiopathogénie de la MA confirmant certaines hypothèses mais ouvrant de nouvelles pistes de recherche. Quoiqu'il advienne, les mécanismes physiopathologiques sous-jacents actuellement connus précèdent de plusieurs décennies le diagnostic clinique de la maladie<sup>10</sup>.

#### Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer

Les critères diagnostiques de la maladie ont évolué au fil des années. Les premiers critères en ont été proposés par le National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Alzheimer Disease and Related Disorders (NINCDS-ADRDA)<sup>12</sup>. Le diagnostic a donc longtemps été basé sur ces critères et ceux du DSM IV<sup>13</sup>. La multiplication des biomarqueurs a ensuite permis de retravailler des critères associant tableau clinique et profil de biomarqueurs, comme l'a proposé le NINCDS-ADRDA en 2011<sup>14</sup>. Pendant nos travaux, en 2015, a été adoptée une révision du DSM IV en DSM-5<sup>15</sup>. En comparaison au DSM IV, le DSM-5 propose un changement de dénomination de la démence et du trouble cognitif<sup>13,15,16</sup>. Le "syndrome démentiel" y est appelé "Trouble Neurocognitif Majeur" (TNCM) (*Major Neurocognitive Disorder*) et le "déficit cognitif mineur" ou (*Mild Cognitive Impairment*) rebaptisé "Trouble Neurocognitif Léger" (TNCL) (*Minor Neurocognitive Disorder*). Ces différentes classifications rajoutent à la forme typique amnésique par atteinte hippocampique tout déficit du domaine cognitif (fonction instrumentales et fonctions exécutives). Le DSM IV et le DSM-5, retiennent pour différencier le TNCM du TNCL la présence consécutive d'une perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne<sup>15</sup>. La prescription des examens paracliniques est recommandée (imagerie

encéphalique (IRM cerebral ou TDM cérébral) et le bilan biologique, à la recherche d'un diagnostic différentiel<sup>17</sup>.

Nous abordons cette question car au cours de nos travaux les critères diagnostiques ont évolué, comme évoqué.

En 2016, se sont ajoutés des critères selon lesquels toute situation clinique (asymptomatique, plainte subjective, trouble cognitif léger, déficit objectif) est confrontée aux biomarqueurs selon une classification dite A/T/N (**A** (marqueurs amyloïde LCR ou scintigraphie) **T** (marqueurs tau, et **N** (dégénérescence neuronale devant une atrophie))<sup>18</sup>. Ces critères sont avant tout utiles dans une perspective de recherche et non retenus pour une pratique clinique. Leur utilité existe cependant dans les cas difficiles ou atypiques devant l'existence de diagnostics différentiels comme les troubles neurocognitifs vasculaires, la maladie à corps de Lewy, dans un pratique de centre expert.

Chez les malades, en particulier âgés qui nous intéressent ici, il existe une proportion importante de tableaux mixtes (authentique MA compliquée d'une composante cerebrovasculaire, les facteurs de risque cardiovasculaires étant des facteurs de risque de MA (diabète)<sup>19</sup>. Le cours évolutif de ces affections mixtes est émaillé d'évènements cerebrovasculaires (leucopathie, AVC lacunaires ou corticaux), complexifiant le tableau. Des lésions vasculaires ou des corps de Lewy coexistent fréquemment avec les lésions de la maladie d'Alzheimer en particulier chez les nonagénaires<sup>20</sup>.

**En 2021**, le diagnostic de maladie d'Alzheimer est donc basé sur le DSM-5 et sur l'interrogatoire du malade et de son entourage (nature du trouble, caractère évolutif, retentissement sur l'autonomie et son déclin), l'élimination d'un diagnostic différentiel (imagerie encéphalique, bilan biologique). Les procédures diagnostiques font l'objet de recommandations de l'HAS<sup>21</sup>.

## **2. *Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées***

Dans le monde, 41 millions de personnes souffrent de MAMA dont 9,7 en Europe et 1 million en France en 2020<sup>3,22</sup>. En France, 17% des plus de 75 ans sont atteints, soit environ 1,2 millions. La prévalence des MAMA croît exponentiellement avec l'âge entre 65 et 85 ans. Il s'agit d'une maladie de la personne âgée majoritairement, car seuls 33 000 malades ont moins de 60 ans<sup>4</sup>. L'incidence est de l'ordre de 225 000 nouveaux cas chaque année en France, probablement plus élevée en raison d'un sous-diagnostic<sup>23</sup>. La MA est la plus courante des affections neurodégénératives à l'origine de troubles neurocognitifs majeurs (ancien syndrome démentiel) cause de 70% des cas<sup>23</sup>. Le nombre de malades devrait malheureusement augmenter sur les prochaines décennies, en raison du vieillissement de la population française<sup>24</sup> même si l'incidence a récemment diminué<sup>25</sup>, avec une

estimation à l'horizon 2050 à 1,8 millions de malades <sup>25</sup>. Les MAMA touchent deux fois plus de femmes que d'hommes, du fait de l'effet conjoint de son incidence accrue chez les femmes et de leur espérance de vie plus haute que celle des hommes <sup>25 26</sup>. Elles sont à l'origine de 70 % des situations de dépendance des plus de 65 ans et première cause de perte d'autonomie sévère et d'entrée en institution du sujet âgé <sup>23,27 28 26</sup>.

### **3. Histoire naturelle de la maladie**

Le déclin cognitif entraîne une progressive **perte d'autonomie** concernant des activités de plus en plus essentielles de la vie quotidienne au cours du temps (des activités instrumentales de la vie quotidienne (se déplacer, téléphoner, gérer son budget ses médicaments, faire les courses, les repas, le ménage et la blanchisserie) aux activités de base (se laver, s'habiller, marcher, manger, aller aux toilettes, être continent). Le malade en perte d'autonomie, nécessite une aide et une assistance croissantes au fil du temps. La question progressivement posée aux familles et à la société par cette dépendance s'avère celle du maintien à domicile ou de l'entrée en Etablissement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), que nous aborderons dans un chapitre spécifique.

L'**anosognosie**, si elle ne fait pas partie des critères diagnostiques est un symptôme très prévalent <sup>29</sup> responsable de ce que les auteurs anglo-saxons nomment parfois le « manque d'insight » <sup>30</sup>. Les mécanismes en sont complexes, liés aux difficultés d'actualisation de la mémoire biographique, aux difficultés exécutives de comparaison des événements entre eux et de manière plus générale aux systèmes en jeu dans la metacognition <sup>29,31,32</sup>. Ce symptôme et de manière plus large les troubles neurocognitifs touchent le sentiment l'identité du malade <sup>31,32</sup>, ses capacités relationnelles et adaptatives à son environnement. Si la cognition sociale et la mémoire procédurale sont relativement préservées en début d'évolution, elles deviennent déficitaires au fil du temps entraînant des difficultés sources d'une complexification de la relation d'aide.

Ces éléments se complètent très souvent de la présence de **symptômes psycho-comportementaux** (SPCD). Citons les symptômes affectifs et psychiatriques (anxiété, dépression, idées délirantes et hallucinations) et les symptômes comportementaux, productifs (agressivité, agitation, comportement moteur aberrant), apathie et enfin des troubles des conduits instinctuelles (troubles du sommeil, troubles de l'appétit ou désinhibition sexuelle)<sup>33 34</sup>. Reflet d'un déséquilibre en neuromédiateurs pour certains, de l'atteinte cognitive entraînant des difficultés d'adaptation pour d'autres, ils sont actuellement d'intéressantes cibles de traitements pharmacologiques <sup>35</sup>

Certaines **complications non cognitives** telles que **la perte de poids ou les troubles de l'équilibre et de la marche** peuvent apparaître avec une grande variabilité interindividuelle <sup>36</sup>.

L'espérance médiane de vie, dès le diagnostic de MA, se situe aux alentours 5,1 ans pour les femmes et 4,3 ans pour les hommes, dans une large étude épidémiologique suédoise très récente <sup>37</sup>, corroborant des données françaises plus anciennes <sup>23</sup>. Cette espérance de vie est à mettre en lien avec le retard diagnostique de certaines pathologies en raison des troubles cognitifs, les comorbidités associées, notamment cardiologiques et cérébrovasculaires, la présence de troubles psychocomportementaux, leurs traitements, les chutes et la dénutrition, fréquents dans cette affection <sup>36</sup>. L'ensemble de ces éléments qui affectent le malade, **retentissent sur la relation avec son proche aidant** qui pallie le manque d'autonomie par une présence croissante et une aide dans les gestes, une aide matérielle et humaine de plus en plus importante au fil du temps. Ce retentissement sur les proches fait l'objet d'un paragraphe spécifique (IIB4).

#### **4.      *Prise en charge actuelle.***

Actuellement la prise en charge de la MA comporte des aspects **pharmacologiques et non pharmacologiques**.

Plusieurs **plans nationaux de santé publique** ont été élaborés depuis 20 ans <sup>38 39,40</sup> pour améliorer le diagnostic, la prise en charge de ces malades et de leurs proches aidants également affectés par la maladie comme nous l'aborderons dans le paragraphe suivant, dédié à cet aspect.

Sur le plan **pharmacologique**, les traitements symptomatiques visant le renforcement des neuromédiateurs déficitaires (traitement anticholinestérasiques) ou modulant l'excès de neuromédiateurs (activité gabaergique) <sup>41</sup>, sur le marché depuis une vingtaine d'années n'ont pas démontré "d'amélioration du service médical rendu suffisante" d'après la commission de transparence en 2016 et ont été remboursés en France<sup>42</sup>. Ces médicaments restent néanmoins utilisés en France. Les molécules actuellement prometteuses, anticorps monoclonaux spécifique anti-amyloïde, ont un effet nettement positif sur les plaques amyloïdes en scintigraphie cérébrale mais mal corrélé à l'effet clinique, qui reste mineur pour l'instant. Après certaines inquiétudes liées à la survenue d'encéphalites post vaccinale avec les premières molécules, l'autorisation de mise sur le marché a finalement été délivrée par la « Food and Drug Administration » (FDA) aux Etats-Unis pour une population très sélectionnée de sujets atteints de MA avec biomarqueurs spécifiques et à un stade d'atteinte cognitive léger <sup>41,43</sup>.

Les autres traitements pharmacologiques disponibles et utiles selon les cas, sont des traitements symptomatiques des SPCD, tels que les anxiolytiques, antidépresseurs, hypnotiques et neuroleptiques, dans des indications précises, qui ne sont pas l'objet de notre travail.

Sur le plan **non pharmacologique** la place des stratégies non pharmacologiques reste majeure en l'absence de traitement curatif : citons les essais de "case management", de "collaborative care" mais aussi les interventions psychoéducatives qui ont montré leur efficacité<sup>44</sup>. Nous les détaillerons dans le paragraphe dédié (IIIA3). Ces interventions sont très diverses, parfois insuffisamment testées avant leur développement et très souvent axées sur les SPCD<sup>45</sup>.

De manière innovante depuis 10 ans, des **stratégies préventives** se développent également. Une méta-analyse rapporte d'ailleurs des résultats prometteurs<sup>46</sup>. Actuellement, les stratégies non pharmacologiques, qu'elles soient préventives ou non, se conçoivent comme "intégrées au style de vie" et très souvent sont multicomposantes ou multidimensionnelles.

## **B. Les aidants**

### **1. Définition et historique du concept d'aidant**

Au cours de l'évolution naturelle de la maladie, les troubles cognitifs entraînent chez le malade des difficultés à réaliser les tâches de plus en plus élémentaires de la vie quotidienne, le rendant, nous l'avons dit, « dépendant » d'un tiers. C'est donc en miroir de la « dépendance » que se conçoit ce que certains ont appelé « l'aidance ». Cette **dimension d'emblée familiale de la maladie** a dessiné les contours du concept de « proche aidant », a conduit les chercheurs en santé publique à essayer de comprendre et de quantifier ce problème du retentissement de l'aide sur les aidants depuis plus de 20 ans<sup>47</sup> et enfin les pouvoirs publics à réfléchir à la reconnaissance de ce travail informel.

Les proches des malades (conjoint, enfant, mais aussi parents car c'est le même terme qui est utilisé pour désigner les aidants de personnes en situation de handicap), apportent leur aide au quotidien et ont donc été désignés sous le terme 'd'aidant', vocable non revendiqué au départ par les aidants eux-mêmes. Initialement aidants « naturels » (faisant référence à l'obligation alimentaire dans le code civil), puis « aidants familiaux » (méconnaissant les proches amis par exemple), puis « aidants informels », ils sont finalement identifiés sous le terme de "proche aidant"<sup>48</sup> actuellement, reflétant à la fois le lien et la diversité des situations. Selon la DREES 79% des personnes qui déclarent apporter une aide ne se considèrent pas comme des aidants<sup>48-50</sup> mais, le terme est à présent utilisé dans une logique de reconnaissance de la charge et du retentissement de ce rôle, voir même dans une logique de militantisme pour certains<sup>51</sup>.



## 2. Epidémiologie des aidants

En France métropolitaine, on dénombre **11 millions** d'aidants de personnes en situation de handicap ou de dépendance, en 2018, dont près de 5 millions aident un proche de plus de 60 ans <sup>48,50</sup>. Parmi ces 11 millions, 70 % sont un aidant unique, 2/3 sont des femmes, 1/2 des enfants et 1/4 des conjoints <sup>48,50,52</sup> <sup>53</sup>. Dans les cas des aidants qui sont actifs, ¼ a réaménagé son temps de travail <sup>53</sup>. Ce rôle peut concerner aussi les proches de personnes âgées vivant en EHPAD, représentant 720 000 proches aidants <sup>50</sup>. Les projections démographiques de l'INSEE nous révèlent qu'en 2030, 20 millions de personnes auront plus de 60 ans et 17 millions de français seront engagés dans un rôle d'aidant <sup>1</sup>.

## 3. Relation d'aide, rôle d'aidant

Nous n'aborderons pas ici tous les aspects **anthropologiques, éthiques et moraux** <sup>54</sup> qu'être « **aidant** » soulève, ni la notion d'interdépendance entre être sociaux autonomes <sup>55</sup>, soulignons néanmoins les dimensions suivantes : la dimension affective dans la « **relation d'aide** », la dimension morale et juridique dans un « **rôle d'aidant** » (au sein d'une famille et d'un groupe), et la dimension civique dans une « **place ou un statut d'aidant** » dans la société (face au monde du travail et au monde soignant).

### La relation d'aide

**La relation d'aide** s'installe de manière naturelle et progressive dans la MAMA entre deux personnes qui sont déjà en relation. Les motivations d'un individu à s'engager dans une relation d'aide ne sont pas l'objet de ce travail mais seront abordées brièvement dans le paragraphe sur le rôle d'aidant (obligation morale, sentiment de devoir, lien d'affection aidant désigné etc...). En France en 2019 selon la DREES, près de neuf aidants sur dix estiment 'normal' d'aider leur conjoint ou parent, huit sur dix estiment que c'est leur devoir <sup>50</sup>. L'obligation morale de s'occuper d'un parent qui vieillit a changé tout au long des époques, et est toujours en train d'évoluer dans notre société en ce moment, avec la notion même de famille. La relation préexistante, qui se modifie, devient le lieu d'un ensemble de gestes de soutien, d'aide, d'accompagnement identifiés sous le terme de "taches de l'aidant" dans la littérature. Les tâches d'un aidant sont multiples (activité domestiques : courses, ménage, préparation des repas, blanchisserie, aide aux tâches administratives, à la prise en charge médicale, aide à la vie sociale et relationnelle). Elles touchent au fil du temps des activités de plus en plus essentielles (habillage, toilette, alimentation, élimination/continence, marche) et s'accompagne d'une vigilance permanente. La proximité géographique est fréquemment un facteur d'entrée dans la relation d'aide.

Cette relation d'aide impacte la "place" de la personne devenue aidante dans sa famille, sa vie privée, professionnelle et sociale. Car en effet, si « aider » consiste à mettre en œuvre des activités spécifiques, organiser des soins il ne s'agit pas d'une simple succession de tâches. En effet, "aider" s'assortit d'une responsabilité morale <sup>56</sup> et juridique, notamment au travers de la notion d'obligation alimentaire <sup>57</sup> en France. La relation d'aide induit tout naturellement la naissance du rôle d'aidant.

### **Le rôle d'aidant**

Un rôle est défini par *"une série de comportements qu'une personne a dans une situation donnée, selon sa position dans la famille dans la sphère privée et sociale. Ces comportements sont liés à ses croyances, valeurs, et buts personnels et dépendent des normes sociales, culturelles et morales"* <sup>58</sup> Ce rôle d'aidant est plus ou moins choisi ou subi selon les cas. En effet Il faut évoquer ici la **notion « d'aidant désigné »** <sup>59,60</sup>. Ces travaux sociologiques ont montré que certains aidants sont « désignés », voire « assignés » par la famille, le malade parfois et la société *" ne lui laissent pas le choix de refuser"*. La part culturelle dans cette « assignation au rôle d'aidant » est à considérer ainsi que les notions d'égalité de genre dans la sphère domestique et dans l'aide <sup>52,59</sup>, les femmes étant plus souvent "aidant désigné" <sup>59,60</sup> dans notre société. Le choix de devenir aidant est donc parfois subi, or les conditions du choix **impactent le vécu de l'aide** <sup>60</sup> de la même manière d'ailleurs que les conditions d'admission en EHPAD conditionnent le vécu du placement.

### **4. Conséquences du rôle d'aidant**

Ce rôle a des **conséquences émotionnelles** positives ou négatives, et fait courir des **risques sur la santé, et des risques psychosociaux**. Si la relation d'aide est source d'accomplissement <sup>61</sup>, elle est aussi pourvoyeuse de difficultés et de vulnérabilité pour le proche aidant. Les conséquences sont psychologiques, émotionnelles mais aussi physiques, psychosociales et financières notamment.

Rappelons en premier lieu ce que les chercheurs appellent le **"Stigma"** dont souffrent les patients et les familles, c'est à dire le poids des représentations fortement négatives de la MA, liées à l'idée de mort sociale notamment <sup>62,63</sup>. La MA reste, notamment en France, une maladie taboue <sup>62,63</sup>

Au plan psychologique, être aidant est ainsi un facteur de risque de dépression <sup>64</sup>, d'altération de la qualité de vie <sup>53</sup> et du sommeil <sup>65</sup>, d'anxiété <sup>66</sup>, de vécu de fardeau <sup>67,68</sup> et de surmortalité, décrite il y a vingt ans <sup>69</sup>. Ceci semble en partie lié au stress chronique connu chez les aidants <sup>68,70,71</sup> <sup>72</sup>. En effet le rôle d'aidant est considéré par certains comme un 'modèle théorique' de stress chronique chez l'homme depuis longtemps <sup>72</sup>. La relation d'aide ferait courir un risque d'épuisement, proche du *« burn out »* <sup>73,74</sup> <sup>75</sup> défini comme un « état de fatigue physique et d'épuisement émotionnel,

associant sentiments d'impuissance, désespoir et dévalorisation . Ce "burn out "menace d'ailleurs également les professionnels s'occupant des maladies tout comme la « fatigue compassionnelle »<sup>76</sup>.

Les effets du rôle d'aidant sur la vie sociale et personnelle du sujet sont connus tels qu'une diminution des relations sociales et un isolement<sup>77</sup>, un sentiments d'enfermement dans le rôle ("role captivity ")<sup>78</sup> et des sentiments de culpabilité<sup>71</sup>. Notons que tout ceci, en particulier l'anxiété, la dépression, et l'isolement a été accru pendant la pandémie de COVID 19, notamment en raison de la fermeture des structures de répit<sup>79</sup>. Il est moins clair de savoir si ce rôle d'aidant est un facteur de risque de fragilité tel que défini par Fried<sup>80 81</sup>. Ce rôle peut aussi avoir des conséquences financières chez les individus. Il fait courir un risque de paupérisation, les aidants actifs devant dans 1/4 des cas réduire leur temps de travail, comme nous l'avons évoqué, ou anticiper leur départ en retraite, pour assumer leur rôle d'aidant<sup>82</sup>.

Pour appréhender cela le **concept de « fardeau »** ( littéralement « Burden ») a été introduit il y a 40 ans<sup>67</sup> en recherche. Il s'agissait de quantifier au départ les charges et les coûts de l'aide. Trop globalisant, certains considèrent qu'il doit être décomposé en fardeau objectif et subjectif<sup>71</sup>. La composante objective serait lié à la nature de l'aide et à son volume horaire -en moyenne 20 heures par semaine- contraignant l'aidant à devoir se réorganiser sur le plan familial, social, financier et sur le plan professionnel, et la composante subjective (ressenti de l'aidant, conséquences perçues de l'aide sur la vie et la relation avec l'aidé)<sup>53,83</sup>. La composante subjective se rapprochant de la notion de charge mentale.

Pour mesurer ce « fardeau », le principal outil utilisé en clinique et en recherche est l'Inventaire du fardeau de Zarit (le Zarit Burden interview)<sup>67</sup>, échelle de 22 items, elle est décrite ainsi que les autres échelles de ce travail, en annexe 1.

Les **facteurs de risque de fardeau élevé** sont certaines caractéristiques du patient : sévérité de la maladie<sup>47,84</sup> les SPCD<sup>47,85 86</sup> la perte d'autonomie<sup>74 71,84,86</sup> dénutrition<sup>47</sup> et de l'aidant : genre féminin<sup>46,67,85</sup>, nombre de tâches<sup>47</sup>, bas niveau d'éducation<sup>68</sup> et enfin cohabitation avec le malade<sup>47,68</sup>. Il faut relever aussi le sentiment de solitude, l'isolement social, néfaste en lui-même pour la santé<sup>77</sup> et le statut d'aidant désigné<sup>59,60</sup>. La charge de l'aidant est contrebalancée par le sentiment de permettre le maintien de la qualité de vie du patient, les ressources psychosociales (amis, parents, entourage), le soutien et l'information qui lui sont délivrés, les qualités propres de la personne (capacité à faire face, à concevoir une dimension positive, sens de l'organisation), ressources financières, la spiritualité<sup>48,82</sup>. Différents types d'intervention visant spécifiquement à réduire ce

fardeau de l'aidant ont été développées depuis 25 ans, dont les interventions psychosociales et psychoéducatives<sup>85,87,88</sup> comme nous l'aborderons dans la discussion.

## 5. Le statut des aidants

Le rôle d'aidant modifie secondairement la place des aidants dans la société (face au monde du travail, face au monde médical etc...). Au regard des risques que nous venons d'énoncer, sanitaires et psychosociaux, il existe une forme d'obligation de la part des acteurs du système de soins à prendre en compte la santé et le bien-être des aidants. En effet le système actuel repose en grande partie sur eux, pour ce qui concerne le maintien à domicile de sujets en situation de dépendance, dans des gestes de plus en plus complexes, techniques et lourds<sup>89</sup>. Cela peut mettre en difficulté les aidants, impacter leur santé, et cela soulève en outre un enjeu d'égalité de genre. En effet, les tâches de la sphère familiale et domestique, inhérentes au rôle d'aidant, continuent de reposer largement sur les femmes en France<sup>52</sup>. La répartition de l'aide entre famille et pouvoirs publics dans le champs de la vieillesse ne permet pas de véritables avancées sur cette question<sup>90 91</sup>.

La création d'un véritable statut des aidants, par différents pays, pourrait être la première étape logique vers une reconnaissance de ce rôle. Cependant soulignons la complexité de la reconnaissance d'un statut unique de l'aidant face à la multiplicité des situations « d'aidance » induites par la variété des situations de handicap et de dépendance (la barrière des 60 ans, questionnable à l'heure actuelle délimitant les deux cadres en France)<sup>92</sup>. La première étape serait l'identification des besoins<sup>93</sup>, par différents outils même si une revue récente pointe, justement, un manque d'outils<sup>94</sup>. La réponse aux attentes des aidants est nécessaire à différents niveaux : information et formation<sup>93</sup>, formules de répit de proximité, services d'aides à domicile, conciliation entre rôle d'aidant et vie professionnelle, rémunération, soutien moral reconnaissance sociale officielle<sup>83</sup>. Les aidants manifestent le souhait de ne pas faire reposer sur eux le rôle de coordination des soins<sup>49</sup>. Pour finir, il faut noter que ces besoins sont parfois revendiqués comme des droits par les associations d'aidants à l'échelle européenne<sup>51,95</sup>.

### **C. Le concept de dyade aidant/aidé**

Le concept de dyade est ancien dans MA, datant de l'idée introduite par Nolan en 2001 de dépasser le « *modèle de l'aide centrée sur la personne* » pour aller vers un modèle « *d'aide centrée sur la relation et qui prenne en compte les interactions dynamiques entre les parties impliquées dans l'entreprise d'aide à autrui* »<sup>96</sup> plutôt que sur le malade d'un côté et/ou l'aidant de l'autre. Cependant, il n'a été rendu opérant que depuis quelques années dans les travaux scientifiques, comme nous l'aborderons dans la discussion avec la littérature récente sur le sujet.

### **D. Le maintien à domicile et l'EHPAD, des choix impactant la dyade**

#### **1. Le maintien à domicile, enjeux et défi du soutien aux proches aidants**

Les politiques familiales et de la vieillesse en France sont basées sur un équilibre entre action publique et solidarité familiale<sup>55</sup>. Le « **maintien** » (ou « **soutien** ») à domicile, choix actuel des politiques du vieillissement<sup>6</sup> repose donc en grande partie sur les proches aidants<sup>97</sup>.

60 % des 1,3 million de personnes âgées de plus de 65 ans dépendantes vivent à domicile en 2018 et 40% d'entre elles vivent en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)<sup>91</sup> selon l'INSEE. La MAMA étant la première cause de perte d'autonomie sévère chez les plus de 65 ans et à l'origine de 70 % des situations de dépendance<sup>50</sup>. Les données de larges études de suivi longitudinal nous indiquent que, jusqu'au stade modérément sévère de la maladie, les malades vivent à domicile<sup>22,23</sup>.

Si le « *maintien domicile* » est basé sur des « *principe louables de dignité, d'autodétermination et de liberté individuelle* » (vouloir et pouvoir rester chez soi)<sup>98</sup> il est aussi un choix politique économique et financier visant la pérennisation de notre système d'aide et de soins. En effet, les deux tiers des dépenses publiques liées à la MA concernent l'institutionnalisation des patients en France<sup>97</sup>. Cependant ce maintien à domicile fait courir un « *risque d'enrôlement des aidants profanes dans l'action publique* »<sup>99</sup>. D'ailleurs si le terme d'aidant n'est parfois pas revendiqué par les aidants eux-mêmes c'est, pour certains, par «  *Crainte de nouvelles obligations qui iraient avec ce rôle d'aidant* »<sup>99</sup>. En conséquence, les personnes se tiennent loin des dispositifs proposés pour elles<sup>82</sup>. Ce choix du virage domiciliaire nous oblige d'une part à former les professionnels pour permettre un soin de qualité et d'autre part, et c'est ce qui nous intéresse ici, à soutenir les aidants<sup>89</sup>, au vu des conséquences négatives potentielles de ce rôle (paupérisation, épuisement, risque psychosociaux divers). Il apparaît donc nécessaire d'organiser l'aide et le soutien aux aidants en assurant la surveillance de leur état de santé (prévention des risques de psychosociaux et médicaux liés à

l'épuisement (droit au répit, congé de proche aidant)). Le soutien à domicile est donc, tout à la fois, un « **devoir** » pour les professionnels de santé<sup>89</sup> et un défi politique.

Les interventions permettant ou promouvant ce « maintien à domicile », nombreuses, se doivent d'être basées sur la recherche en sciences sociales, en épidémiologie et la recherche médicale de manière plus large, dans une **transversalité devenue nécessaire** dans la MA.

Ce choix des pouvoirs publics français en direction du « maintien à domicile » (« **virage domiciliaire** ») n'a pas toujours été le premier, avec la création des EHPAD dans les années 70's.

## **2. L'EHPAD**

La MAMA est un facteur de risque d'entrée en institution chez le sujet âgé comme démontré dans de vastes études populationnelles<sup>23,27,28 100</sup>. En France, nous l'avons cité, 5 % des personnes de plus de 65 ans vivent en EHPAD<sup>91</sup>. Près de 70% des 720 000 résidents d'EHPAD présentent une MAMA en France et représentent environ 40 à 45 % du total des patients atteint de MAMA<sup>101</sup>, chiffre probablement sous-estimé si l'on considère le sous-diagnostic<sup>102</sup>. Les MAMA concerneraient 70 % des sujets en USLD et 2,5 % en résidence autonomie.

La décision de l'entrée en institution est complexe, porté par le patient mais le plus souvent par les aidants. Nous ne soulèverons pas ici les enjeux éthiques du consentement<sup>103,104</sup>. L'institutionnalisation apparaît parfois comme l'unique solution, en raison d'un niveau de dépendance élevé, de troubles majeurs du comportement, d'un isolement social<sup>105</sup> notamment. Le projet de bien des familles est de choisir le moment où le placement devient « la meilleure alternative » à proposer au patient et à son entourage<sup>105</sup>. Le souhait des malades restant celui d'une vie à domicile dans la majorité des cas<sup>106</sup>. Le placement a des conséquences humaines, morales et financières sur le patient et l'entourage<sup>100,107,108</sup>, c'est un moment de modification ou de rupture de la relation aidant/aidé. Les aidants se déclarent toujours comme « aidant » de leur proche à ce moment là, alors que la relation est mise à mal par l'entrée en EHPAD, notamment le « *sentiment de solidarité intrafamiliale* »<sup>109</sup>. Cet événement a bien sûr des conséquences sur le patient, difficilement quantifiables, notamment sur sa qualité de vie qui diminue dans la littérature<sup>110</sup>.

Il existe des **facteurs prédictifs d'entrée en EHPAD** dans les MAMA, liés au patient ou à l'aidant. Ils sont évidemment aussi liés à l'organisation des établissements et au système de financement du pays<sup>111</sup>. Tous ces éléments interagissent dans la décision de l'institutionnalisation du malade<sup>112-115</sup><sup>116,117</sup>. Concernant le patient, le niveau de dépendance<sup>112,113,116,117</sup> les SPCD<sup>112,116</sup> le fait d'être veuf<sup>115</sup> et de vivre seul<sup>113,118</sup> sont trouvés. En ce qui concerne les SPCD c'est la dépression<sup>112</sup> mais aussi

l'anxiété, l'apathie et le comportement moteur aberrant qui sont mis en évidence, dans une cohorte française <sup>116</sup>. En ce qui concerne l'aidant, c'est le sentiment de " fardeau" <sup>112,113,117</sup> qui est le plus souvent retrouvé.

**Le fait de viser le « maintien à domicile » ou de « retarder l'entrée en EHPAD »** est souvent choisi comme critère d'intervention d'essais randomisés dans le champs de la MA <sup>119-121</sup> avec une efficacité démontrée notamment pour les interventions de type psychoéducatives. Citons par exemple le premier essai positif de Mittelman (intervention psychoéducative multicomposante sur les aidants) <sup>119,120</sup> mais aussi les résultats négatifs de Callahan (collaborative care) sur le placement en institution, alors que l'essai est positif par ailleurs (SPDC améliorés et stress de l'aidant diminué) <sup>122</sup>

### **III. Justification de la recherche et problématisation**

#### **A. Justification de la recherche**

##### **1. L'éducation Thérapeutique (ETP)**

###### **Définition**

L'Éducation Thérapeutique du Patient est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « *un ensemble de pratiques visant à permettre au patient l'acquisition de compétences pour prendre en charge sa maladie activement, en partenariat avec les soignants* »<sup>123</sup>. Pluridisciplinaire, mise en œuvre par des professionnels de santé formés, elle est un processus continu qui place le patient et ses proches au centre de la démarche de soin.

Les trois dates importantes dans l'émergence de l'éducation thérapeutique sont : la première publication de Leona Miller dans le *New England Journal of Medicine* en 1972<sup>124</sup>, la définition de l'Éducation Thérapeutique par l'OMS en 1998<sup>123</sup> et, en France, l'introduction du concept dans un texte de loi HPST de 2009. L'ETP a en outre fait l'objet de recommandations spécifiques de l'HAS en 2007<sup>125</sup>. L'HAS définit l'ETP comme un processus d'apprentissage qui doit s'intégrer à toute démarche de soin. Elle vise à l'acquisition de compétences d'auto soin et d'auto adaptation. Elle se différencie de « l'éducation à la santé » et de la « promotion de la santé » qui s'adressent, quant à elles, aux sujets en « bonne santé » par le fait qu'elle s'adresse aux malades chroniques. Mise en œuvre par les professionnels spécifiquement formés, elle doit être pluridisciplinaire et continue. Des critères qualité de l'ETP ont été énoncés par l'HAS. Ils sont présentés en annexe 2, ainsi que les principes généraux.

Les méthodes pédagogiques sont diverses (transmissive, informative, de découverte) ainsi que les outils<sup>123,125-127</sup>. Citons metaplan, photolangage, brain storming, cartes décisionnelles, vidéos et quizz<sup>125</sup>.

##### **2. Efficacité de l'ETP dans les maladies chroniques et en médecine gériatrique**

L'ETP, telle que définie précédemment, a fait la preuve de son utilité dans de nombreuses maladies chroniques. Elle est d'ailleurs recommandée dans 60 affections chroniques listées par l'OMS<sup>123</sup>. Par la modification des comportements de santé et du style de vie, elle est un outil majeur de la prise en charge du diabète (discipline qui a permis l'essor de cette approche au moment de l'arrivée des insulines)<sup>128</sup>, elle est recommandée dans l'asthme, le SIDA<sup>129,130</sup> l'insuffisance cardiaque<sup>131</sup> et l'épilepsie<sup>132</sup>, pour ne citer que les plus emblématiques.



En médecine gériatrique, l'ETP s'adresse au patient souffrant d'une ou plusieurs maladies chroniques qui avance en âge, mais aussi à la personne âgée souffrant nouvellement d'une affection liée à l'âge et ou encore aux sujets ayant un syndrome gériatrique<sup>133</sup>. Les objectifs en sont souvent la bonne observance<sup>134</sup>, la lutte contre la iatrogénie<sup>135</sup>, ou les chutes<sup>136</sup> avec une efficacité démontrée sur ces critères. Les difficultés présentes dans cette population sont connues : troubles sensoriels, difficultés attentionnelles, polyopathie et difficultés à hiérarchiser les priorités éducatives, place du proche aidant, et besoins éducatifs particuliers des sujets âgés<sup>133,137,138</sup>. Il est cependant mis en évidence que les personnes âgées ne sont pas toujours identifiées dans les programmes, alors qu'ayant des besoins spécifiques (modalités d'apprentissage, modalités d'engagement dans les programmes, temporalité modifiée)<sup>133,138</sup>. La HAS a émis des recommandations pour adapter les programmes aux personnes âgées en situation de perte d'autonomie<sup>139</sup>. Il faut également noter que les programmes d'ETP se sont développés en gériatrie en France, avec plus autour de 1200 programmes en 2021 (mais s'adressant aux plus de 55 ans en général, la patientèle plus spécifiquement gériatrique étant parfois difficile à individualiser dans ces programmes)<sup>140</sup>.

### **3 Place de l'ETP au sein des autres interventions non pharmacologiques dans la MA**

Dans la littérature à l'époque de l'initiation de l'essai décrit dans cette thèse, il n'existait que très peu d'études testant isolément une intervention « éducative » et aucune ne testait l'ETP à proprement parler. En effet, les équipes, formées à l'ETP, avaient été confrontées aux problématiques inhérentes à la MA, c'est-à-dire aux difficultés qu'induisent les troubles cognitifs dans la relation éducative, et dans la relation de soin en général (anosognosie<sup>29</sup>, manque d'insight<sup>30,32</sup>, troubles cognitifs (mémoire, langage, attention), énoncées précédemment. **En effet, comment concevoir un apprentissage de nouvelles connaissances, voire un changement de comportement et une adaptabilité face aux difficultés dans ces circonstances ?**

D'ailleurs, en raison de ces éléments les patients ont longtemps été 'exclus' de la relation éducative car perçus comme n'étant pas entièrement « capables » d'être acteurs de leur santé. Le sujet ne « *se sachant pas malade* », n'est donc pas en situation de demande d'aide ni « d'apprentissage » sur sa maladie, condition sine qua non de la relation éducative. **L'aidant est tout naturellement apparu comme le pivot de la démarche d'ETP, voire le principal bénéficiaire comme cela était également le cas en pédiatrie<sup>141</sup> et en psychiatrie<sup>142</sup> pour le bénéfice secondaire du patient<sup>143</sup>.**

D'autre part, les interventions éducatives testées à l'époque lui étaient très souvent destinées en tant que bénéficiaire. Ces interventions, souvent multidimensionnelles, comprenaient selon les cas : une composante éducative +/-soutien psychologique +/-solutions de répit, +/- conseils personnalisés ou « case management »<sup>144 85,88,144 145 146,147</sup> . **Les plus proches de celle que nous souhaitions concevoir étaient de nature « psychoéducative » (c'est-à-dire incluant du soutien et/ou une offre de répit) et s'adressaient soit à l'aidant uniquement<sup>85,144,145,148</sup> soit au patient<sup>119,149,150</sup>, mais rarement aux deux<sup>122</sup>.** Ces interventions multidimensionnelles, avec composante psychoéducative semblaient démontrer une efficacité sur l'aidant (connaissance de la maladie et sentiment de compétence<sup>151</sup>, réduction du stress<sup>147</sup>, dépression<sup>146</sup>, amélioration de la santé physique et mentale,<sup>149</sup> diminution du fardeau<sup>152 153</sup> et sur le patient sur délai d'entrée en EHPAD notamment<sup>119,150</sup> même si pas systématiquement toujours retrouvée<sup>121</sup>. Il n'était pas mis en évidence de résultats probants sur d'autres variables du patient telles que la cognition<sup>154 154</sup>, ou l'autonomie<sup>151</sup>. Les deux essais dont l'intervention était la plus purement « éducative » étaient l'essai randomisé Danois, DAISY, mené par Waldemar et al en 2012, mais sans effet donc sur la cognition, ni la qualité de vie du patient et l'essai français AIDMA, mené par de Rotrou et al en 2011<sup>151</sup> sans résultat sur l'autonomie<sup>151</sup> ni la dépression, malgré une élévation de la dépression des aidants du groupe contrôle sur l'échelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)<sup>155</sup> et une hausse du sentiment de compétence des aidants.

Il existait donc à la fois en 2011, un manque de données probantes sur l'impact de l'ETP dans la MA et une émergence de cet outil en pratique clinique. D'ailleurs les premières équipes à mettre en œuvre l'ETP en France soulignaient déjà la nécessité d'accroître le rationnel<sup>156,157</sup>.

Walter et Pinquart ont actualisé en 2020 la métaanalyse de Sørensen, métaanalyse des interventions multidimensionnelles s'adressant aux aidants de patients atteints de MA, et ont retrouvé un effet significatif mais faible à modéré, plus marqué sur le fardeau, des interventions "psychoéducatives multi composantes"<sup>88</sup> . Les travaux avaient et ont toujours des niveaux de preuves très disparates, rendant la comparaison difficile en termes de nature de l'intervention, de population et de critères de jugement.

#### **4 Le concept de qualité de vie, définition**

Concept au carrefour entre science médicale, sociale, psychologique, la qualité de la vie se définit selon l'OMS comme : « *la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes* ». Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement <sup>158</sup>.

En clinique et en recherche, la qualité de vie est un critère d'appréciation 'globale' de la vie d'une personne. Elle a été utilisée en médecine initialement dans la recherche sur le cancer depuis les années 80 pour affiner l'interprétation des études montrant une amélioration de la survie des sujets, en pondérant par la qualité de la survie obtenue <sup>159</sup>. Elle est une donnée complexe à appréhender et à quantifier car subjective, multifactorielle, variable (interindividuellement) et non normative<sup>160,161</sup>. Les facteurs qui l'influencent sont la santé physique et mentale, l'état psychologique, le niveau d'Indépendance, de relations sociales, l'environnement, les représentations et les croyances<sup>158</sup>. Nous aborderons dans le chapitre méthodologie les moyens de mesure de cette qualité de vie.

**Les facteurs les plus fréquemment associés à une moindre qualité de vie du patient atteint de MAMA** dans les métaanalyses sont les symptômes psychocoportementaux de la démence (SPCD) <sup>162</sup>, la dépendance <sup>163</sup>, la dépression et la polymédication <sup>164</sup> et le fardeau de son aidant. <sup>142</sup>. Dans une méta analyse récente, la qualité de vie du malade diminuait lors de l'entrée en EHPAD <sup>110</sup> (parmi les sujets âgés, non uniquement malades d'Alzheimer). L'entrée en EHPAD est un changement majeur de condition de vie pour chacune des deux membres de la dyade, et provoque une modification des facteurs dont dépend la qualité de vie du malade. La qualité de vie du patient en EHPAD se corrèle à l'environnement au sens large <sup>165</sup>, à la formation du personnel du lieu aux gestes techniques <sup>166</sup> et la présence de SPCD (dépression et agitation) <sup>167</sup>. Le bien-être de l'aidant évolue également à ce moment-là, dans un sens ou l'autre selon les travaux<sup>109,114,168</sup>. Il s'agit donc d'un moment majeur de changement de la relation aidant/aidé pour chaque individu.

**Les facteurs associés à une faible qualité de vie des aidants**, d'après une métaanalyse récente sont le fait de vivre avec le malade, le fait d'être conjoint, cofacteur (ou facteur confondant), l'anosognosie et manque d'insight du patient ne permettant pas à l'aidant d'être reconnu dans son rôle d'aidant, dépression et anxiété, stress et burn out, niveau de demande d'aide du patient, aides reçues (reflétant un bas niveau de revenu), indépendance de l'aidant<sup>169</sup>. La sévérité de la maladie et l'autonomie du patient ne sont pas clairement retrouvés <sup>169</sup>. Ces travaux invitent à choisir les outils adaptés pour évaluer la qualité de vie de l'aidant, comme nous le discuterons <sup>169</sup>.

## ***B Problématisation***

Fort de ces constats et sachant que la MA est une pathologie chronique, elle semblait pouvoir, à ce titre, bénéficier de l'outil que représente l'éducation thérapeutique (ETP). **Nous avons donc imaginé un programme d'ETP pouvant répondre aux besoins des patients souffrant de MA et de leurs proches aidant et l'avons testé dans un essai.** A la lumière de la littérature, il était nécessaire de se poser donc la question du bénéficiaire, et d'approfondir la réflexion sur le contenu de l'intervention, le critère de jugement et la méthodologie de l'essai. La question était donc de savoir, dans un premier temps si un programme d'ETP était pertinent, faisable, et évaluable en terme d'efficacité, puis dans un second temps d'élaborer une hypothèse de recherche et de faire des choix méthodologiques pertinents pour la tester. Cet essai clinique, appelé THERAD «*Therapeutic Education in Alzheimer's Disease* », **a été mené entre 2013 et 2016.** Il sera décrit dans le chapitre V, « Matériel et méthode ».

### ***1. Revue de la littérature***

Elle a été décrite dans le chapitre précédent ( III-A-3 ), dans « Place de l'ETP dans la MA ».

Le paragraphe suivant présente le cheminement intellectuel qui a **procédé à la conception de novo de l'essai THERAD** dont l'objectif principal était d'étudier l'effet d'une **intervention éducative adressée au couple aidant-aidé à domicile sur la qualité de vie du patient.**

### ***2. Etude de faisabilité***

Nous avons tout d'abord mené une étude de faisabilité dans l'idée d'identifier les difficultés du projet et les atouts de notre organisation. Menée de janvier 2010 à Janvier 2011, ce travail a été publié en 2015 <sup>170</sup>. Elle est présentée en annexe 3. Il s'agit d'une étude non expérimentale, non randomisée, de type avant-après, elle portait sur 29 couples aidant /aidés, sans limite d'âge, quel qu'en soit le stade, vivant à domicile. Ce travail préalable montrait la faisabilité d'un programme d'ETP mais aussi l'importance des choix méthodologiques à réaliser pour le tester dans un essai de plus grande robustesse méthodologique (RCT) (population cible, critères de jugement, outils de mesure, design du groupe contrôle).

### **3. Conception de THERAD**

Nous avons donc ensuite conçu l'essai THERAD (Thérapeutique Education in Alzheimer Disease), mené de Janvier 2013 à décembre 2016 pour tester l'efficacité d'un programme d'ETP adressé à la dyade sur la qualité de vie du patient. Le paragraphe suivant décrit les choix méthodologiques qui ont été faits.

#### ***Population cible et bénéficiaire (aidant ou patient?) : le choix de l'approche dyadique***

A l'époque de la recherche, la littérature rapportait un bénéfice pour l'aidant mieux démontré que pour le patient comme énoncé précédemment <sup>85,144,145,148 147,152,153</sup>. En outre, la difficulté de ne s'adresser qu'au patient existait, telle que décrite également. Il a donc, pour toutes ces raisons, été choisi de concevoir un programme préférentiellement adressé aux proches aidants mais visant une amélioration de la qualité de vie du patient. Notre hypothèse était celle de l'acquisition de connaissances et de compétences, permettant aux aidants de modifier leur comportement face au malade, et retentissant secondairement positivement sur la qualité de vie de ce dernier. D'ailleurs une approche indirecte (visant l'aidant pour atteindre le patient) et/ou dyadique (ciblant les deux membres du couple) avait déjà prouvé son efficacité en pédiatrie <sup>141</sup> et psychiatrie <sup>143</sup>, au bénéfice du malade <sup>143</sup>. En effet, le changement d'attitude face à la maladie, de comportement ou de style de vie de l'aidant, a pu dans ces travaux, améliorer la santé du patient.

Concernant les aidants, nous n'avons pas voulu restreindre notre recrutement aux seuls aidants « vivant avec le patient » (très majoritairement les conjoints), mais cibler aussi les aidants enfants s'engageant dans ce rôle. Il fallait néanmoins pouvoir définir un niveau minimal d'aide. Dans les travaux à l'époque la notion de « vivant à domicile » ou « portant de l'aide 8 heures par semaine ou 3 fois par semaine » était la plus communément admise. Nous souhaitons donc nous adresser aux aidants mais également aux patients eux-mêmes, en tant que bénéficiaires. Deux arguments ont plaidé pour l'entrée du patient dans la démarche: la précocité du diagnostic actuel et la nécessité éthique de considérer le malade comme un « sujet » et non un « objet de soin », c'est-à-dire de l'entendre dans ses représentations, son vécu, ses croyances et ses aspirations d'un côté, et de cibler son bien-être comme objectif de soin, de l'autre. Le patient était donc engagé dans les deux étapes individuelles de l'intervention, et l'aidant dans la partie collective du programme comme nous allons le détailler.

A la lumière de ces données, nous avons fait l'hypothèse qu'un programme d'ETP dans une **approche dyadique** pourrait améliorer le bien-être du patient (c'est à dire, de faire du **patient le principal bénéficiaire** d'une part, et de **l'inclure dans l'intervention** d'autre part).

### **Conception de l'intervention**

La réalisation d'un DU « Education thérapeutique du patient » en 2009 nous a permis d'imaginer une véritable intervention d'ETP. Les besoins des aidants ont été recensés, comme recommandé en ETP, au moyen d'un court questionnaire remis en consultation, en l'absence, toujours actuelle d'ailleurs, d'outils validés<sup>94</sup>. Nous avons ensuite conçu l'intervention, basée sur ces besoins, répondant, à la fois dans son contenu et son format aux critères de l'ETP, et mené une étude de faisabilité<sup>137</sup>. Nous avons fait le choix d'une durée de deux mois car les programmes courts semblaient les plus efficaces<sup>144</sup>, combinant sessions individuelles et collectives. Elle est décrite dans le chapitre V « Matériel et méthodes ». L'objectif pédagogique général était de développer les connaissances de l'aidant et ses capacités à assumer son rôle auprès du patient (connaissances sur la maladie, connaissances sur la gestion de crise et la prise en charge des troubles du comportement, stratégie de coping, stratégie de communication et de recherche d'informations<sup>170,171</sup>).

### **Choix du critère de jugement principal**

Pour toutes les raisons énoncées précédemment (critère global, multidimensionnel, pertinent en maladie chronique, et répondant aux objectifs de toute action éducative), la qualité de vie est apparue comme le meilleur critère de jugement. A l'époque, il s'agissait d'une approche originale car la qualité de vie était peu étudiée, les travaux privilégiant d'autres critères tels que la cognition, l'autonomie ou la dépression pour lequel d'ailleurs peu d'efficacité était entrevue<sup>151,154</sup>.

### **Mesurer la qualité de vie**

Evaluer la qualité passe par l'observation directe complétée par l'utilisation d'instruments standardisés tels que des questionnaires d'évaluation. Des évaluations répétées permettent des comparaisons intra-individuelles. Sa mesure peut être « générique » (liée aux états de santé liés à toutes les affections possibles) ou être « *disease specific* » (liée à une maladie particulière). Dans les échelles génériques, l'évaluation repose sur des indicateurs externes objectifs (mobilité, indépendance, occupation, relation sociale) et internes (humeur, émotion, positive et négative, bien-être et satisfaction)<sup>158</sup>. Dans les échelles spécifiques s'ajoutent, ou parfois remplacent, des items en lien avec la maladie. De nombreuses échelles existent donc qui ne sont pas l'objet du travail ici.

### **Mesurer la qualité de vie dans la maladie d'Alzheimer**

Depuis 20 ans environ, la qualité de vie est utilisée dans les affections neuroevolutives type MAMA<sup>159,160,164,172</sup>. Sa mesure est considérée comme un véritable défi par certains dans la MA<sup>160,162,172-174</sup>. En effet sa nature même, conceptuelle et abstraite, limite son usage chez les sujets dont la cognition

est altérée. **Les difficultés posées par la MA** sont représentés par le fait d'identifier des changements par rapport à un état de santé (capacités mnésiques) le fait de faire des choix entre différentes options ( fonctions exécutives, gêné par l'anosognosie), la nature abstraite de certains items ( capacité de conceptualisation altérée (estime de soi, appréciation de sa vie « en général ») et compréhension ( troubles langagiers ) <sup>172</sup>. A un stade léger à modéré l'autoévaluation par un instrument reste possible. Avec l'évolution de la maladie et les scores de qualité de vie tendent à devenir stables <sup>175</sup>. Au cours du temps, lorsque la sévérité augmente, elle nécessite des entretiens semi-dirigés puis une hétéro- évaluation par l' aidant, familial ou professionnel <sup>160,172</sup> introduisant un biais d'évaluation. **Actuellement, et comme le diagnostic est fait de manière de plus en plus précoce, il existe un parti pris de voir l'individu comme un sujet capable d'évaluer sa propre qualité de vie**, en pratique clinique courante, mais également en recherche.

Le recours à l'évaluation par un proche « proxy reporting » ou « heteroevaluation » est cependant reconnu et largement utilisé dans les travaux de recherche. Il passe par l'utilisation d'échelles en heteroquestionnaire par l'aidant. Les différences entre la qualité de vie hétéro-rapportées et auto-rapportées sont cependant bien décrites <sup>174,176,177 160,163,174</sup>. Les aidants scorent la qualité de vie du patient à un niveau inférieur que celui défini par les patients et patients, eux et elles-mêmes <sup>163,178,179</sup>, surtout en cas de dépression <sup>177,180 181</sup>, d'épuisement <sup>179,181</sup> de l'aidant et/ou de SPCD <sup>179</sup> chez le malade. **L'hetero évaluation introduit donc un biais** car le point de vue de l'aidant influence son évaluation de la qualité de vie de son proche malade <sup>177-180,182</sup>. **Les deux points de vue (auto et hetero évaluation) sont en réalité complémentaires**<sup>174,181,182</sup>.

Les outils de mesure sont nombreux <sup>161,183</sup> et ne font toujours pas consensus <sup>184</sup>. Ils sont présentés en Annexe 4 . Bowling et al en 2015, ont actualisé la revue de Novella et al qui avait identifié en 2012, 9 instruments de mesure de la qualité de vie du malade <sup>161 184</sup>. Cet auteur note le faible nombre d'outils validés en langue française. En recherche clinique l'enjeu est celui du choix de l'outil ayant les caractéristiques les plus adaptées à l'objectif de l'essai <sup>161,184</sup>. Le choix de l'instrument est basé sur le stade de la maladie, le lieu de vie, la possibilité ou non d'une autopassation, la durée. Un des critères majeurs est bien sûr l'adaptation transculturelle, et la validation en langue française en ce qui concerne nos populations<sup>161,184</sup>. Enfin, l'interprétation des données doit tenir compte des biais, notamment des biais d'hétéro-évaluation

Nous étions toutefois bien conscients des limites inhérentes au choix de la qualité de vie heteroévaluée que nous venons d'énoncer. Le choix de l'hétéroévaluation en critère de jugement principal s'est malgré tout imposé, car en dépit des différences connues de point de vue entre aidant et patient <sup>174,176,177 179</sup>, des difficultés d'interprétation d'une mesure simplement autoévaluée par le

patient<sup>185,186 160,179</sup> vérifiées depuis<sup>174,182</sup>, notamment par notre équipe dans la cohorte PLASA<sup>174</sup>, ce choix était très largement fait par la communauté des chercheurs à l'époque. En ce qui concerne l'échelle, nous avons retenu un outil validé dans notre population, l'échelle de qualité de vie QOL AD de Logsdon<sup>187</sup>. Construite en 1999 et validée par l'équipe de Logsdon à Washington en 2002<sup>187</sup>, elle avait été adaptée transculturellement et validée en français, avec une la version française aux qualités métrologiques très proches de la version originale<sup>188</sup>. Il s'agit d'une échelle en 13 items qui explore 6 domaines de santé subjectifs : la condition physique, la mémoire, l'humeur, le rapport du patient avec ses amis et sa famille, les difficultés financières, la santé générale. Nous l'avons retenue en raison de sa validation jusqu'au début du stade sévère de la maladie, de sa passation possible en auto-questionnaire par le patient ou hétéroquestionnaire, par l'aidant<sup>188</sup> permettant ainsi la double perspective, de sa passation aisée 5 min<sup>187,188</sup> et de l'expérience de notre équipe<sup>189</sup>.

Afin de vérifier l'hypothèse d'une efficacité de l'intervention en elle-même (et non d'un effet lié aux biais d'hétéroévaluation, nous avons fait l'effort de créer une intervention ne visant pas à améliorer les facteurs qui influencent la cotation par l'aidant (fardeau et dépression) - mais surtout souhaité étudier **le point de vue du patient**, en tant que critère secondaire, en utilisant cette même échelle autoévaluée par le patient, dans une **double perspective**. Les deux points de vue complémentaires devant s'interpréter conjointement<sup>162,174,181</sup>. La QOL AD de Logsdon n'était pas validée au stade sévère<sup>188,190</sup> nous conduisant à cibler les patients aux stades légers à sévères MMSE Score [ $\leq 26 \rightarrow 11$ ]. Nous avons choisi cet échantillon de population car le diagnostic de la MA était souvent fait au stade modéré de la maladie à l'époque, pour rester réalistes sur notre recrutement. Nous avons choisi un temps d'évaluation à 2 mois, du fait de la faible efficacité d'intervention plus longues<sup>151,154</sup> et de la stabilité des scores de qualité de vie dans le temps dans la MA<sup>162,178</sup>.

### ***Choix des critères secondaires et des échelles***

Nous avons souhaité évaluer l'impact de l'intervention sur l'aidant également, sur sa qualité de vie et son sentiment de fardeau. Si l'échelle de Zarit était bien reconnue<sup>67</sup>, même si perfectible<sup>71</sup>, l'échelle de qualité de vie a fait l'objet d'une discussion. Nous avons utilisé l'échelle de qualité de vie « Nottingham Health Profile » (NHP)<sup>186</sup> car, à l'époque il n'existait pas d'outils « disease specific » de qualité de vie de l'aidant dans la MA comme actuellement<sup>191</sup> et cet outil généraliste d'évaluation, valide, nous a semblé pertinent<sup>186</sup>.

Nous avons également choisi d'évaluer, en tant que critères secondaires, les éléments qui pouvait impacter la qualité de vie du patient : SPCD<sup>162</sup> autonomie,<sup>163</sup> mais aussi celle de l'aidant et son épuisement<sup>176</sup> et accessibles à l'intervention. Le choix d'une mesure de ces critères à 6 mois et à 12



mois a été basé sur la littérature indiquant un temps long pour mesurer une évolution de ces paramètres, notamment le fardeau de l'aidant<sup>192</sup>.

### ***Choix du design de l'essai***

L'essai, a été conçu en concertation avec l'équipe de méthodologistes du pôle de santé Publique du CHU de Toulouse, et notamment du Pr Virginie Gardette. Du fait du caractère non pharmacologique de l'intervention, un **essai randomisé contrôlé mono centrique** en simple insu a été proposé. Le double aveugle était naturellement impossible. **Le groupe intervention** a reçu l'intervention précédemment décrite, le **groupe contrôle a été défini comme recevant** les soins usuels à l'époque et a été conçu comme un groupe d'attention que nous détaillerons dans matériel et méthode.

## **4. Contextualisation de l'essai dans la littérature actuelle**

Depuis la conception de THERAD, ce type de travaux s'est développé en clinique parfois portée par les équipes de neurologie<sup>193</sup> mais l'ETP n'est toujours pas testée isolément en recherche, la composante éducative faisant partie d'interventions plus multidimensionnelles<sup>88,194-198</sup>.

Il existe maintenant une tendance nette pour les interventions dyadiques<sup>199,200 201</sup>, ce qui était original et innovant à l'époque. Notre volonté de l'approche dyadique était surtout sous tendue par un souhait de faire bénéficier le patient de l'intervention et d'en mesurer l'effet sur lui.

Dans ce travail de thèse nous avons donc tout d'abord souhaité mesurer l'effet de l'ETP sur la qualité de vie du patient mais aussi sur l'aidant et mieux caractériser les aidants âgés pour tenter d'identifier ceux qui pourraient bénéficier de ce type d'intervention. En effet, une revue de la littérature ne permettait de retrouver que peu de données sur les aidants âgés de plus de 65 ans à l'époque et les **difficultés supplémentaires liées à leur propre vieillissement** et à la charge inhérente aux tâches d'aidant dans la vie quotidienne. Depuis ces travaux de développement<sup>202</sup>.

Enfin dans une idée de conception « interventions futures », et d'approche dyadique, nous avons souhaité étudier l'un des moments où la qualité de vie du patient s'altère<sup>110</sup> et se corrèle à des facteurs bien particuliers cités ci-dessus<sup>165,166,203</sup> celui de l'entrée en EHPAD. Il s'agit en outre d'un moment de « rupture » pour la dyade et de modification profonde du rôle d'aidant<sup>168</sup>. Nos travaux semblaient également pouvoir éclairer cette étape majeure de la vie de la dyade.

**Nous nous sommes posé les questions suivantes: Ce type d'intervention est-il réaliste, pertinent, et efficace sur le malade et/ou son aidant? Existe-t-il des sous-groupes d'intérêt ? Comment concevoir des interventions adaptées aux enjeux de la dyade dans le futur?**

## **IV Hypothèses et objectifs du travail**

### ***A Questions de recherche et hypothèses :***

#### ***1 L'ETP est-elle efficace sur qualité de vie du patient ?***

Nous avons émis l'hypothèse qu'une intervention de type éducation thérapeutique évaluée dans un essai contrôlé randomisé, adressée à la dyade pourrait améliorer la qualité de vie des patients, chez des patients atteints de MA légère à modérément sévère vivant à domicile, rapportée par les aidants à 2 mois.

#### ***2 L'ETP est-elle efficace sur les aidants (qualité de vie et fardeau) ?***

Nous avons émis l'hypothèse qu'une intervention de type ETP pouvait diminuer le fardeau de l'aidant et améliorer sa qualité de vie dans la population de l'étude THERAD à 2 mois, 6 mois et 12 mois.

#### ***3 Existe-t-il des sous populations d'aidants cibles dans ces dyades âgées ?***

Nous avons émis l'hypothèse qu'une meilleure caractérisation des aidants âgés (de couples aidant/aidés de patients âgés) permettrait d'éclairer le concept de « dyade » âgée dans la MA en gériatrie, pour concevoir des interventions répondant mieux aux problématiques spécifiques de cette population dans le futur.

#### ***4 Existe-t-il des facteurs associés à l'entrée en EHPAD chez les deux membres de la dyade, cibles d'interventions futures ?***

Nous avons émis l'hypothèse que des facteurs prédictifs modifiables d'entrée en EHPAD mesurés au niveau de la dyade pourraient être identifiés dans la population de THERAD (facteurs prédictifs associés au patient et associés à l'aidant à 24 mois de suivi), cible de futures interventions éducatives.

## **B. Objectifs**

Notre travail a pour **objectif général** d'évaluer l'efficacité d'une approche de type éducation thérapeutique sur la dyade aidant/aidé dans la maladie d'Alzheimer, à domicile, et d'identifier des axes d'amélioration pour de futures interventions. Nous organisons notre travail en poursuivant les **quatre objectifs spécifiques** suivants :

**1**-Evaluer l'efficacité d'un programme d'ETP adressé à la dyade sur la qualité de vie du patient atteint de maladie d'Alzheimer vivant à domicile. **(Article 1)**

**2**-Evaluer l'efficacité d'un programme d'ETP adressé à la dyade, sur la qualité de vie de l'aidant et son sentiment de fardeau. **(Article 1)**

**3**-Identifier les caractéristiques des aidants âgés, pouvant constituer des sous-groupes cibles d'interventions futures **(Article 2)**

**4**-Identifier des facteurs prédictifs modifiables d'entrée en EHPAD, associés à chaque membre de la dyade (patient et l'aidant) **(Article 3)**

## V MATERIEL et METHODE

L'étude THERAD a été mobilisée pour répondre aux objectifs spécifiques 1, 2 et 4 de cette thèse.

### A THERAD

#### 1. Présentation

THERAD est un essai mono centré randomisé en simple aveugle contrôlé d'une durée d'un an, intitulée « Evaluation de l'impact d'un programme d'éducation thérapeutique ». Il a visé à étudier son efficacité sur la qualité de vie du patient atteint de maladie d'Alzheimer à un stade léger à modérément sévère, vivant à domicile et ayant un aidant principal » (*Clinical trials (NCT 017 96 314)*).

Soumis à l'appel d'offre national du Programme de Recherche en Qualité Hospitalière dans le cadre du Programme de Recherche sur la Performance du Système de Soins THERAD a été financé, en tant que protocole de recherche en soins courants THERAD, et mené entre janvier 2013 et décembre 2016 au CHU de Toulouse (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01796314>).

Son protocole, publié en 2014<sup>171</sup> approuvé par le comité de protection des personnes (CPP) Sud-Ouest et Outre-mer (PREQUUOS DGOS n° 2012-A00301-42) est présenté en Annexe 5. Tous les participants inclus ont reçu une information orale et écrite sur les modalités de l'étude et donné leur consentement.

#### 2. Participants

**Critère d'inclusion :** La population cible était constituée de dyades associant un patient atteint de maladie d'Alzheimer avec ou sans composante cérébro-vasculaire à un stade léger à modérément sévère ( $11 \geq \text{score au MMSE} \leq 26$ ), vivant à domicile et de son proche aidant principal.

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été posé selon les critères cliniques de la 4<sup>ème</sup> édition en vigueur à ce moment-là du *DSM-IV*<sup>204</sup>. Chaque patient a bénéficié d'une imagerie cérébrale du bilan biologique recommandé pour confirmer le diagnostic de MA. Les aidants étaient définis comme vivant avec le patient ou lui apportant une aide régulière de façon au moins trihebdomadaire et/ou à raison de  $\geq 8$  heures par semaine. Les patients et les aidants, majeurs, étaient éligibles sans limite d'âge. La population de l'étude a été recrutée dans les unités ambulatoires (consultation mémoire, hospitalisation de jour gériatrique et le Centre Mémoire de Ressources et de recherche (CMRR) du pôle de Gériatrie du CHU de Toulouse entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2013 et le 31 décembre 2015.

**Critères d'exclusion :** Ont été exclus, les patients atteints d'une autre affection neuroévolutive ou d'une autre forme de troubles neurocognitifs ou atteints de maladie d'Alzheimer (avec ou sans CCV) mais à un stade sévère ( $\text{MMSE} < 11$ ), ne vivant pas à domicile (mais en EHPAD) ou sans aidants.

### **3. Intervention : le programme d'ETP**

L'intervention consistait en un programme d'éducation thérapeutique s'adressant au couple aidant-patient et se déroulant sur 2 mois. Le format du programme était le suivant :

- 2 séances individuelles à destination de chaque membre du couple aidant-aidé :
  - Une 1<sup>ère</sup> séance à la fin de la visite d'inclusion, à M0
  - Une 2<sup>nde</sup> séance au début de la visite de suivi M2
- 4 séances collectives s'adressant uniquement aux aidants : à une semaine d'intervalle sur une période d'un mois (groupe de 6 à 8 aidants.).

Le programme, dans son contenu et son format, a été conçu selon les recommandations de la HAS<sup>125</sup>, des documents nationaux et internationaux de référence en éducation thérapeutique mais également de données de la littérature et des expériences françaises. La conception de l'intervention a reposé sur des objectifs éducatifs basé sur les besoins des dyades aidant/aidés.

Nous avons fait un choix dans les outils et méthodes pédagogiques recommandées en Education Thérapeutique<sup>123,125-127 123,126,127</sup>. Les outils éducatifs étaient ceux couramment utilisés en ETP (metaplan, brain storming, photolangage, diaporama, cartes décisionnelles, vidéos, quizz etc...)<sup>125</sup> Les objectifs pédagogiques des séances collectives sont présentés dans le **tableau 1**.

Les grands principes de l'ETP ont été présentés en annexe 2.

Chaque session était conçue dans l'objectif pédagogique de permettre aux aidants d'acquérir et de maintenir des capacités pour gérer la vie au quotidien avec la maladie de leur proche. Du point de vue du patient, le programme était conçu dans l'objectif de lui permettre de se sentir mieux dans la relation d'aide et de soin avec son proche. Quelques exemples d'outils utilisés dans THERAD sont présentés en annexe 6. Les séances étaient menées par des professionnels identifiées, restant identiques pour une séance donnée (tableau 1). Concernant les séances individuelles, encadrant les séances collectives, chaque membre de la dyade bénéficiait d'un temps individuel, appelé « diagnostic éducatif » visant à évaluer le vécu vis-à-vis de la maladie, les représentations, les croyances de santé, les ressources et difficultés de chaque individu. La première séance individuelle du patient était réalisée par un médecin et une infirmière formée à l'ETP, sous la forme d'un entretien, semi dirigé porté par l'outil développé par l'INPES présenté (Annexe 6). La première séance individuelle de l'aidant était également réalisée par le médecin et l'IDE, sous la forme d'entretien semi dirigé. Un temps d'échange en équipe et avec la dyade permettait ensuite de définir des objectifs et des attentes vis-à-vis du programme.

**Tableau 1** : Objectifs pédagogiques et animation des séances collectives adressée aux aidants dans le programme d’ETP de THERAD.

	<b>Thème</b>	<b>Objectifs</b>	<b>Animateur(s)</b>
<b>SESSION 1</b> (S1)	<b>Connaissance de la maladie</b>	Identifier les troubles cognitifs et autres signes de MA à travers les difficultés au quotidien	Médecin gériatre et Infirmière
		Identifier les capacités fonctionnelles restantes	
<b>SESSION 2</b> (S2)	<b>Traitements médicamenteux</b>	Connaitre l'effet potentiel des thérapies médicamenteuses (bénéfices et effets indésirables)	Médecin gériatre et Infirmière
	<b>Symptômes psycho-comportementaux de la démence</b>	Identifier les SCPD	
<b>SESSION 3 (S3)</b>	<b>Gestion des situations De crise Prévention de l'épuisement de l'aidant</b>	Repérer et éviter les situations à risque de décompensation psycho-comportementale	(pharmacien conception des fiches)
		Connaitre des mesures non-pharmacologiques pour les prévenir et en diminuer le retentissement	
<b>SESSION 4</b> (S4)	<b>Dispositif d'aide Parcours de soins</b>	Identifier les conditions à haut risque (modification de traitement, pathologie intercurrente, changement d'environnement)	Infirmière Psychologue
		Reconnaitre et prévenir l'épuisement de l'aidant	
<b>SESSION 4</b> (S4)	<b>Dispositif d'aide Parcours de soins</b>	Comprendre les dispositifs d'aide, les solutions De répit, les associations et les aspects juridiques liés à la maladie	Infirmière Assistante sociale
		Identifier les ressources disponibles en situation de crise ou d'urgence	

A l'issue du programme chaque individu bénéficiait d'un temps d'évaluation. Ce temps permettait la poursuite du processus éducatif par la réévaluation des objectifs du diagnostic initial en les classant comme « atteint », « à atteindre », ou « nouveaux objectifs », « compétences acquises ». Des conseils supplémentaires étaient alors fournis, si nécessaires. La satisfaction des participants aux séances collectives était recueillie.

Le déroulement de l'étude est présenté dans la **figure 1**, ci-dessous

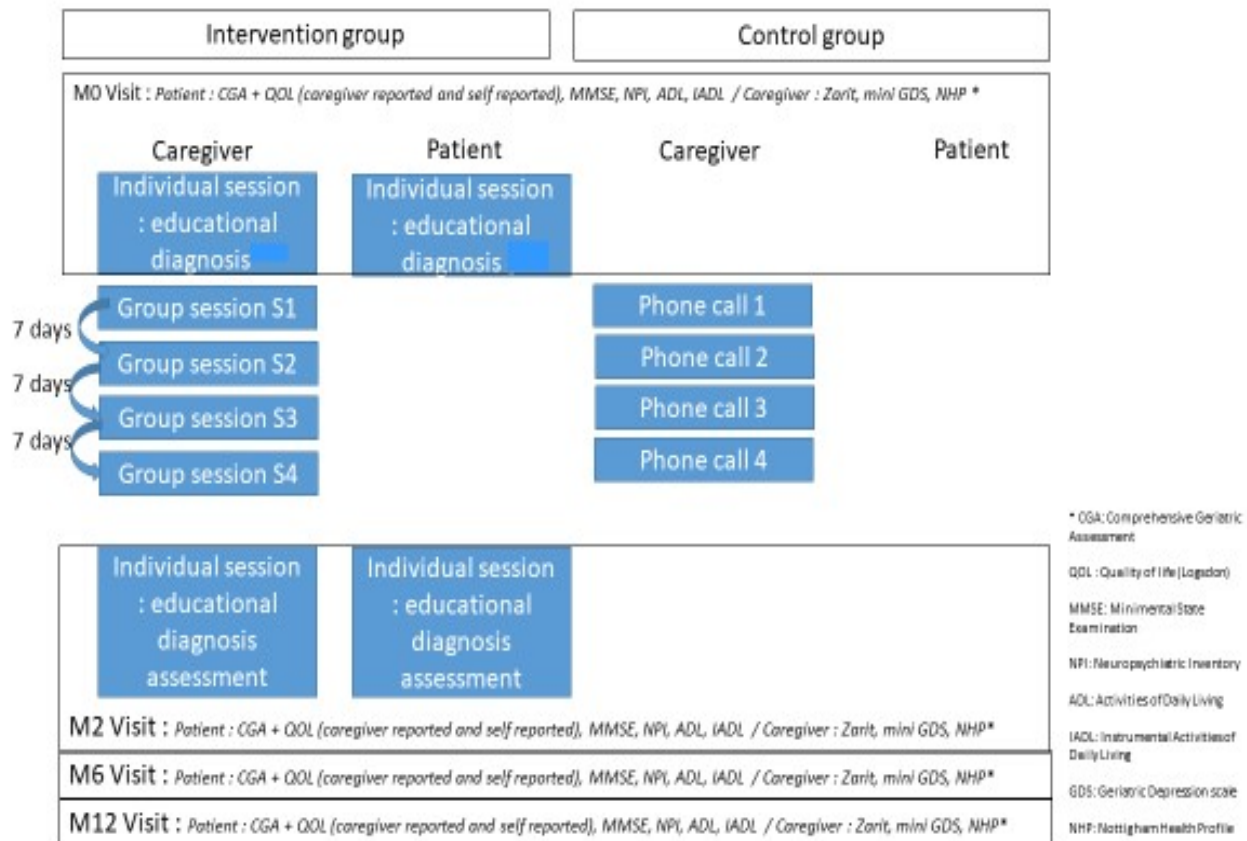


Figure 1 : Design of the THERAD study Intervention

Les participants étaient inclus, selon des modalités d'entrée illustrées dans l'annexe 5. Une préinclusion permettait de présenter l'étude, de vérifier les critères d'inclusion et de laisser un temps de réflexion laissé à la dyade (remise des notices, information orale et écrite).

La **randomisation** avait lieu à la fin de la visite M0, permettant à chaque dyade de rentrer dans un groupe ou l'autre de manière aléatoire. La procédure d'allocation a été portée par le département d'Epidémiologie du CHU de Toulouse. La randomisation a été établie de manière prédéfinie par le statisticien de l'équipe de méthodologistes de l'Unité de soutien méthodologique à la recherche portée par le département d'épidémiologie, rééquilibrée par blocs. La liste initiale de randomisation

prévoyait par sécurité, les 26 sujets rajoutés en cours d'étude. La randomisation par bloc été faite sous SAS version 11. Nous avons utilisé les blocs de 4 de taille fixe sans stratification.

Si la dyade était allouée au groupe **intervention** (programme d'éducation thérapeutique), la dyade bénéficiait de l'intervention précédemment décrite.

Si la dyade était allouée au **groupe de comparaison**, la visite se terminait. Le groupe de comparaison recevait les soins usuels recommandés par la HAS pour tout patient atteint de MA <sup>17</sup>.

**Le groupe de comparaison** recevait les soins usuels recommandés par la HAS pour tout patient atteint de MA <sup>17</sup>. Il a été conçu comme un groupe d'attention, c'est-à-dire que, pour limiter les biais d'évaluation, les aidants des couples aidant/patient inclus dans le groupe de comparaison étaient contactés de manière régulière à une fréquence calquée sur celle des séances collectives dans le groupe intervention (4 contacts hebdomadaires durant un mois, entre M0 et M2). Ces contacts permettaient de s'enquérir de l'état de santé des deux personnes et de s'informer de faits nouveaux. Ils se sont vus poser les questions non spécifiques comme « est-ce que quelque chose a changé dans votre situation ? », « comment vous sentez-vous ? », « comment va votre proche ? ». Ceci pour limiter le biais d'une prise en charge. Il a été proposé aux couples aidant/patient de ce groupe de bénéficier du programme de façon décalée, à la fin de l'étude.

#### **Suivi des participants: 3 visites** étaient planifiées, à **2 mois 6 mois et 12 mois (M2, M6, M12)**

Lors de ces visites, les données de l'Evaluation Geriatrique Standardisée (EGS) du patient étaient recueillies ainsi que les échelles précédemment citées. Tout changement dans l'état de santé ou le lieu de vie de l'un ou l'autre des membres de la dyade était recueilli, ainsi que tout changement dans les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques du patient.

La survenue du décès du patient ou de son entrée en EHPAD étaient recueillies de façon prospective au cours des visites médicales de suivi successives dans THERAD jusqu'à M12. Le changement de lieu de vie lié, l'entrée en EHPAD, constituait un motif de sortie d'étude. Le suivi des participants de THERAD a été d'un an.

**Suivi de THERAD en ouvert :** A M 24, soit 12 mois après la fin de l'essai, un appel a permis de recueillir le statut vital et la notion d'une entrée en EHPAD. La survenue du décès (et sa date) entre M12 et M24 ou chez des patients prématurément sortis de THERAD pour une cause autre, était également recueillie lors de l'appel de l'aidant au M24 ou via le dossier médical du CHU et les listes de décès de l'INSEE <sup>205</sup> si l'aidant restait injoignable. L'ensemble des données de mortalité de l'ensemble des patients inclus dans THERAD ont été vérifiées au cours de l'années 2019 via ces mêmes listes.



#### **4. Objectifs**

L'objectif **principal** de THERAD était d'évaluer l'effet du programme d'ETP sur la **qualité de vie du patient** atteint de maladie d'Alzheimer à un stade léger à modérément sévère (MMSE entre 11 et 26) vivant à domicile et ayant un aidant principal à **2 mois**.

Nous avons fait l'hypothèse qu'un programme d'ETP de 2 sessions individuelles et 4 sessions collectives conduites auprès des dyades de patients atteints de MA et leurs aidants, permettrait d'améliorer significativement la qualité de vie des patients. Nous faisons l'hypothèse d'une variation de qualité de vie du patient, déclarée par l'aidant, sur l'échelle de qualité de vie QoL-AD entre l'inclusion et deux mois de + 2.6 points (soit 5% du score total de qualité de vie, sur 52 points) dans le groupe intervention, et nulle dans le groupe de comparaison.

Les **objectifs secondaires** de cette étude ont été de mesurer l'impact d'un programme d'éducation thérapeutique à **6 mois** sur:

- la fréquence et la sévérité des **symptômes psychocomportementaux**
- **l'autonomie fonctionnelle**
- la **qualité de vie du patient autoévaluée**
- la **qualité de vie du patient hétéroévaluée par l'aidant** (et à 12 mois)
- le **fardeau de l'aidant**
- la **qualité de vie de l'aidant**

#### **5. Critères de jugement et données recueillies**

**Le critère de jugement principal :**

La **qualité de vie du patient**, mesurée par l'échelle de qualité de vie **QoL-AD de Logsdon déclarée par l'aidant**, mesurée à **2 mois**<sup>187</sup> L'échelle QoL AD Logsdon est une échelle en 13 items (évalués sur une échelle de Likert en 4 points) dont le score s'étend donc de 0 à 52. Elle a été validée en hétéroquestionnaire, par l'aidant, et auto-questionnaire (pour patients au MMSE  $\geq$  11).

**Plusieurs variables**, ci-après, ont été recueillies sur **3 temps distincts** car identifiées comme des **critères de jugement secondaires** ou en lien avec des **analyses de sensibilité prévues**.

### **Critères de jugement secondaires mesurés à 6 mois :**

- Qualité de vie du patient (QoL-AD Logsdon) déclarée par le patient (Logsdon et al 2002)<sup>187</sup>
- Fardeau de l'aidant mesuré par l'échelle de fardeau de Zarit (Zarit Burden Inventory) (Zarit et al., 1980)<sup>67</sup>
- Symptômes psychocomportementaux (fréquence et la sévérité mesurées sur l'Inventaire neuropsychiatrique (Neuro Psychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994)<sup>206</sup>
- Autonomie fonctionnelle mesurée par l'échelle ADL (Activities of Daily Living) de Katz (Katz et al., 1963)<sup>207</sup> et l'échelle IADL (Instrumental Activities of Daily Living) de Lawton (Lawton et al., 1969)<sup>208</sup>
- Qualité de vie de l'aidant mesurée sur l'échelle NPH (Nottingham Health Profile) (Boyer et al., 2004)<sup>186</sup>
- Qualité de vie du patient (QoL-AD de Logsdon), déclarée par l'aidant<sup>187</sup>

### **Critère de jugement secondaire mesurés à 12 mois :**

- Qualité de vie du patient (QoL-AD de Logsdon), déclarée par l'aidant<sup>187</sup>

### **Critères de jugement exploratoires mesurés à 2 mois et 12 mois :**

- Qualité de vie du patient (QoL-AD de Logsdon), déclarée par le patient
- Fardeau de l'aidant (échelle Zarit)
- Troubles du comportement (échelle NPI)
- Autonomie (échelle ADL et IADL)
- Qualité de vie de l'aidant (échelle NHP)

### **Critères de jugement exploratoires mesurés à tous les temps (2 mois, 6 mois et 12 mois) :**

- MMSE (Folstein et al 1978)<sup>209</sup>
- Station Unipodale (Vellas et al)<sup>210</sup>
- Mini GDS (Clément et al 1997)<sup>211</sup>

### **Critères de jugement exploratoires à 24 mois :**

- Statut vital
- Placement en institution

Lors de la **visite M0** étaient recueillis les **données d'anamnèse et d'examen suivantes**:

#### **Concernant le patient :**

- Caractéristiques sociodémographiques du patient : sexe, âge, niveau éducation, langue maternelle, statut marital, profession dans le passé
- Données cliniques (diagnostic (+/- CCV, ancienneté du diagnostic) données d'une évaluation gériatrique standardisée : poids, comorbidités : CIRS- G <sup>212</sup> déficits sensoriels, nombre de traitement (anti Alzheimer et psychotropes, nombre de traitement non pharmacologique et aides humaines à domicile) et critères exploratoires

#### **Concernant l'aidant**

- Caractéristiques sociodémographiques de l'aidant : sexe, âge, niveau éducation, langue maternelle, statut marital, profession, lien familial aidant/patient, problèmes médicaux et traitements, humeur (mini GDS)

**Concernant la relation d'aide :**

- Cohabitation avec le patient, éloignement entre les deux domiciles, notion d'aidant unique, ancienneté de l'aide, temps moyen d'aide par semaine,

Nous avons évalué également la satisfaction des participants vis à vis du programme dans le groupe intervention lors de la visite M2.

**Calcul du nombre de sujets nécessaires:**

Pour le calcul de l'échantillon de sujets nécessaire nous nous sommes basés sur l'étude de faisabilité, les données de la cohorte du PHRC PLASA<sup>189</sup> -étude d'intervention visant à évaluer la faisabilité et l'efficacité d'un Plan de Soins et d'Aide spécifique à la maladie d'Alzheimer (PLASA) sur la survenue de la dépendance pour les activités élémentaires de la vie quotidienne évaluées par l'ADCS-ADL à 2 et 4 ans de suivi- et sur les données issues de l'évaluation d'une intervention comportementale destinée aux aidants de patients atteints de MA<sup>213</sup>. Sur la base des informations disponibles dans ces travaux, nous avons formulé l'hypothèse d'un score de qualité de vie identique dans les 2 groupes à l'inclusion, égal à 25 points  $\pm$  5.5 (sur l'échelle QOL-AD comportant 52 points). Sous l'hypothèse d'une variation de score à 2 mois nulle dans le groupe de comparaison, d'une augmentation de 2.6 points dans le groupe bénéficiant d'ETP (soit une augmentation de 5% du score total et une variation relative de plus de 10% du score initial), d'un risque alpha de 5%, d'un risque beta de 20%, en formulation bilatérale, et avec une majoration de 20% pour tenir compte de l'attrition, le nombre de couples à inclure était initialement de 170. Au cours du data management de l'étude, nous avons retrouvé 11% de données inexploitable sur le critère de jugement principal. En effet, sur l'échelle de qualité de vie de Logsdon, et selon les auteurs<sup>187</sup> lorsqu'il manquait plus de 2 items le score était considéré comme invalide ; ceci n'avait malheureusement pas été complètement anticipé. Nous avons donc décidé d'inclure 15 sujets complémentaires. En estimant à 11% le nombre de futures données inexploitable, nous avons rajouté 6 personnes, soient  $176 + 15 + 6 = 197$ , et finalement **196 dyades pour équilibrer les 2 groupes**. Ce choix méthodologique a été approuvé par le CPP.

## 6. *Analyse statistique des données*

L'analyse principale de THERAD s'est réalisée en intention de traiter modifiée (mITT) (c'est-à-dire incluant tous les sujets randomisés avec une valeur à baseline renseignée et au moins une valeur de suivi présente). Le critère de jugement principal, les critères de jugement secondaires et les critères exploratoires ont été analysés sur cette population.

Une analyse de sensibilité a toutefois été réalisée, en population Per Protocol comprenant l'ensemble des sujets randomisés (population mITT) pour lesquels aucune déviation majeure au protocole n'était survenue. Les déviations majeures du protocole étaient la non-conformité aux critères d'inclusion ou d'exclusion, une mauvaise observance de l'intervention (moins de 3 séances collectives ou moins de 2 séances individuelles aidant) l'attribution d'un traitement non conforme au bras, le changement de traitement en cours. Le critère de jugement principal, les critères de jugement secondaires et les critères exploratoires ont également été analysés sur cette population.

**Pour répondre à notre premier objectif de recherche «Évaluer l'efficacité d'un programme d'ETP adressé à la dyade sur la qualité de vie du patient atteint de maladie d'Alzheimer vivant à domicile » (article 1) :**

Nous avons donc réalisé une analyse principale dans la population en intention de traiter modifiée (mITT).

Afin de tenir compte de la structure corrélée des données dans le temps, tous les critères de jugement (scores continus ou binaires) ont été analysés avec des modèles mixtes, dans lesquels des effets aléatoires au niveau du sujet ont été inclus.

Afin d'estimer l'effet de l'intervention, la différence d'évolution des scores quantitatifs (outcomes continus) entre les 2 groupes a été évaluée à l'aide de modèles linéaires mixtes (procédure MIXED de SAS) ajustés sur la valeur du score à M0 pour tenir compte de la régression vers la moyenne<sup>214</sup>

Pour les critères de jugement binaires, la différence de risque d'avoir une anomalie entre les 2 groupes d'intervention a été estimée avec des modèles logistiques mixtes (procédure GLIMMIX de SAS), dans lesquels la valeur à M0 a été incluse dans la variable dépendante.

Pour chaque modèle mixte nous avons inclus les effets fixes suivants : valeur à M0 (seulement pour les scores quantitatifs), le groupe d'intervention, le temps (en continu) et l'interaction entre ces 2 termes. Les termes temps<sup>2</sup> et temps<sup>3</sup> ont été inclus dans les modèles lorsque la forme de la trajectoire n'était pas linéaire (c'est-à-dire si les termes temps<sup>2</sup> et temps<sup>3</sup> étaient significatifs).

Dans ces modèles on a pris en compte un intercept aléatoire afin de tenir compte de l'hétérogénéité des valeurs des outcomes au 1er temps, ainsi qu'une pente aléatoire (si ce terme était significatif) afin de tenir compte de l'hétérogénéité des pentes individuelles.

D'une manière générale, si au moins un item était manquant ou non applicable sur une échelle, le score correspondant à cette échelle n'était pas calculé.

Pour le critère de jugement principal (qualité de vie de Logsdon) nous avons imputé les items manquants par la moyenne des items présents, et cela jusqu'à 2 items manquants, comme proposé par Logsdon . Nous avons utilisé la même méthode d'imputation des valeurs manquantes pour les échelles MMSE et Zarit jusqu'à 10% des items manquants. Pour l'échelle NHP la règle de proportionnalité a été appliquée comme méthode d'imputation jusqu'à 10% des items manquants, car tous les items de cette échelle ne sont pas codés avec le même nombre de points.

Deux analyses de sensibilité ont été faites sur le critère de jugement principal. La première a été conduite sur la population Per Protocol (précédemment définie). Les seules déviations majeures concernaient une mauvaise observance. Une bonne observance était donc définie comme la participation des sujets à au moins 3 des 4 séances collectives et les 2 séances individuelles.

La seconde analyse de sensibilité a été réalisée avec un autre type de modèle linéaire mixte, dans lequel la valeur du score à M0 est incluse dans la variable dépendante (plutôt que comme covariable dans le modèle précédent). Ce 2<sup>e</sup> modèle linéaire mixte prend en compte un peu plus de sujets que le précédent car il inclut tous les sujets randomisés qui ont un moins un temps de renseigné (M0, M2, M6 ou M12). Ce modèle étudie la trajectoire à partir de M0, contrairement au précédent qui modélise la trajectoire à partir du 1<sup>er</sup> temps de suivi (M2).

Afin de comparer l'effet de l'intervention selon certains sous-groupes, des analyses en sous-groupes ont été réalisées selon : le genre de l'aidant (homme vs femme), le statut de l'aidant (aidant familial autre que conjoint vs conjoint), la cohabitation de l'aidant avec le patient (oui vs non), la qualité de vie du patient hétéro évaluée par l'aidant à M0 (1<sup>er</sup> quartile vs autres), le fait d'être aidant unique (oui vs non) , le niveau de fardeau de l'aidant évalué par le Zarit ([0-20] ; ]20-40] ; >40) et le stade de sévérité de la MA du patient à M0 évalué par la MMSE ( $\leq 15$  ; ]15-20] ; >20)

Toutes les analyses statistiques ont été conduites à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

**Pour répondre à notre deuxième objectif de recherche** « Evaluer l'efficacité d'un programme d'ETP adressé à la dyade, sur la qualité de vie de l'aidant et son sentiment de fardeau » **(Article 1) :**

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées dans THERAD (MITT et Per Protocol). Ces analyses en sous-groupes ont été réalisées avec des modèles mixtes selon la même méthode décrite précédemment. Dans ces modèles la variable groupe était définie par le groupe d'intervention selon le niveau de chaque sous-groupe. Ces analyses en sous-groupes ont été réalisées selon : le genre de l'aidant (homme vs femme), le statut de l'aidant (aidant familial autre que conjoint vs conjoint), la cohabitation de l'aidant avec le patient (oui vs non), la qualité de vie du patient hétéro évaluée par l'aidant à MO (1<sup>er</sup> quartile vs autres), le fait d'être aidant unique (oui vs non) si les effectifs le permettent, le niveau de fardeau de l'aidant évalué par le Zarit ([0-20] ; ]20-40] ; >40) et le stade de sévérité de la MA du patient à MO évalué par la MMSE ( $\leq 15$  ; ]15-20] ; >20)

**Pour répondre à notre quatrième objectif de recherche** : « Identifier des facteurs prédictifs modifiables d'entrée en EHPAD, associés à chaque membre de la dyade » **(Article 3) :**

Afin d'étudier le risque de survenue du placement en institution au cours des 24 mois, nous avons utilisé un modèle de Cox à risques proportionnels, en présentant leur Hazard Ratio (HR) avec l'intervalle de confiance à 95%.

Le temps de suivi en continu a été défini par la durée entre la date à MO et la date de l'événement, pour les sujets qui ont fait l'événement (=placement en institution), et par la durée entre la date à MO et la date de dernière nouvelle pour les sujets sans événement (date de décès ou date des dernières nouvelles). Dans les modèles de Cox, les variables étaient considérées constantes dans le temps si elles étaient recueillies uniquement à MO. Pour celles recueillies à chaque temps, les variables étaient traitées comme variables dépendantes du temps, en utilisant la dernière valeur disponible avant l'événement.

Pour vérifier l'hypothèse des risques proportionnels des variables constantes dans le temps, on a utilisé le test de l'interaction avec le temps, avec un niveau de risque à 5%.

Nous avons tout d'abord réalisé une analyse bivariée afin de tester l'association entre chaque caractéristique du patient et de l'aidant et l'évènement entrée en EHPAD à deux ans de suivi.

Dans un second temps une analyse multivariée a été réalisée afin de rechercher les facteurs indépendamment associés au placement en institution. Pour cela nous avons utilisé un modèle de Cox avec une procédure pas à pas descendante, dans lequel nous avons inclus les variables significatives au seuil de 20% lors de l'analyse bivariée et aussi la variable « groupe d'intervention »

(même si elle n'était pas significative) afin de contrôler l'effet potentiel de l'intervention sur le placement.

Pour cette analyse multivariée, une approche en plusieurs étapes a été utilisée. Pour la 1<sup>ère</sup> étape 2 modèles distincts ont été réalisés, l'un incluant les caractéristiques des patients et l'autre celles des aidants. Ensuite les facteurs patients et aidants, significativement associés ( $p < 0.05$ ) au placement après la procédure pas à pas descendante lors de la 1<sup>ère</sup> étape, ont été inclus ensemble dans un même modèle. Enfin les interactions 2 à 2 entre les variables du modèle final (après la procédure pas à pas descendante à l'issue de la 2<sup>e</sup> étape) ont été testées et aucune n'était significative.

Une analyse de sensibilité a été réalisée sans cette approche en plusieurs étapes, en incluant dans le modèle toutes les variables significatives (caractéristiques des patients et des aidants) au seuil de 20% lors de l'analyse bivariée.

### ***B Base de données de l'hôpital de jour d'évaluation des fragilités et de prévention de la dépendance***

Pour répondre à notre troisième objectif de recherche « Identifier les caractéristiques des aidants âgés pouvant constituer des sous-groupes cibles d'interventions futures » (**Article 2**), nous avons utilisé la base de données de l'Hôpital de jour d'évaluation des fragilités et de prévention de la dépendance CHU de Toulouse (HJFPD) <sup>215</sup>.

Cette unité ambulatoire créée en 2011 au sein du pôle de gériatrie du CHU de Toulouse, a pour objectif d'identifier le syndrome de fragilité tel que défini par Fried <sup>80</sup> chez les plus de 65 ans et de mettre en oeuvre des interventions ciblées visant le maintien de l'autonomie. Les personnes reçues y bénéficient d'un examen clinique et d'une évaluation gériatrique globale <sup>215,216</sup>, c'est à dire d'une Evaluation Gériatrique Standardisée (EGS) et d'une approche pluridisciplinaire de la fragilité gériatrique afin d'identifier les causes de ce syndrome et de concevoir une intervention personnalisée <sup>215,216</sup>. Les données sociodémographiques et cliniques des sujets ont été d'emblée recueillies dans un dossier informatisé, approuvé par le CPP. Cette base de données a d'ailleurs fait l'objet de nombreuses publications <sup>215-217</sup>.

## 1 Participants

**Population** Patients adressés à l'Hôpital de jour des fragilités et de prévention de la dépendance sur la base du " Gerontopole Frailty Screening Tool" (GFST), outil de detection de la fragilité, élaboré par l'équipe <sup>218</sup> pour une première évaluation entre le 22 Janvier 2016 et le 28 mai 2018, soit une période de 28 mois. Au total 1711 de plus de 65 ans ont été inclus, dont 153 aidants (auto déclarés) et 1558 non aidants.

## 2 Données recueillies

- Caractéristiques sociodémographiques du sujet: sexe, âge, niveau éducation, statut marital, profession exercée dans le passé, le lieu d'habitation le mode d'habitation (seul(e), marié(e)s, en famille, autres), les aides au domicile développées (aide-ménagères, infirmières, kinésithérapeutes, APA, téléalarme, portage des repas etc..).
- Données de l'examen clinique et de l'interrogatoire (antécédents, comorbidités, facteurs de risque cardiovasculaires, déficits sensoriels)

### Données de l'EGS :

- Statut de fragilité gériatrique selon les critères de Fried<sup>80</sup>
- Statut cognitif évalué grâce à plusieurs échelles dans cette unité (Memory Impairment Screen (MIS) et le Memory Impairment Screen Delayed recall (MIS-D) <sup>219</sup> et Clinical Dementia Rating scale (CDR) <sup>220</sup> mais seul le MMSE a été utilisé dans notre travail.
- Statut physique le Short Physical Performance Battery (SPPB) <sup>221</sup>
- Statut nutritionnel évalué par L'Indice de Masse Corporelle (IMC), calculé comme recommandé par l'OMS par le rapport suivant (kg/m<sup>2</sup>) et Mini Nutritional Assessment (MNA)<sup>222</sup>
- Statut fonctionnel : Activities of Daily Living (ADL) et Instrumental Activities of Daily Living (IADL)
- Humeur, recueillie sur la GDS <sup>223</sup>, mais en raison du nombre important de données manquantes elle n'a pas pu être analysée dans ce travail

Le sentiment de fardeau n'a pas été recueilli car la notion du "statut d'aidant " des personnes âgées admises dans cette unité, n'était pas recueillie à l'époque, nous l'avons implémenté pour ce travail. Aussi avons-nous ensuite rajouté le fardeau, mais non recueilli dans ce premier travail.



### 3 Analyse statistique des données

**Pour répondre à cet objectif spécifique n°3** : « Identifier les caractéristiques des aidants âgés, pouvant constituer des sous-groupes cibles d'interventions futures » (**Article 2**), nous avons réalisé une analyse descriptive dans cette base de données de l'HJFPD.

Les variables qualitatives ont été comparées par le test du Chi2 de Pearson (ou par le test de Fisher si les effectifs étaient inférieurs à 5) et les moyennes ont été comparées par le test de Student. Une valeur de  $p < 0.05$  était requise pour parler de significativité statistique.

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et en fréquence et les variables quantitatives en moyenne et écart-type, sous réserve d'une distribution normale de la variable. Les analyses ont été faites avec le logiciel Stata software® version 11 (*StataCorp LP, College station, Texas, USA*).

## VI TRAVAUX

### *A* Impact de l'ETP sur la qualité de vie du patient

#### Liste des publications et communications :

**Villars H**, Cantet C, Deperetti E, Perrin A, Soto-Martin ME, Gardette V. Impact of an educational programme on Alzheimer's disease patients' quality of life: results of the randomized controlled trial THERAD. *Alzheimers Res Ther.* 2021 Sep 12;13(1):152. PMID: 34511121. (**article 1**)

**Villars H**, Gardette V, Perrin A, Hein C, Elmalem S, de Peretti E, Zueras A, Vellas B, Nourhashémi F. Study protocol: Randomised controlled trial to evaluate the impact of an educational programme on Alzheimer's disease patients' quality of life. *Alzheimers Res Ther.* 2014 Oct 27;6(5-8):66.

**Villars H**, Place de l'Education thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer Congrès National des Unités Alzheimer- Issy les Moulineaux 12 décembre 2019

**Bourse de thèse Fondation Médéric Alzheimer (Annexe 7)**

## Article 1 : ABSTRACT

### Introduction

La prise en charge de la maladie d'Alzheimer est un enjeu majeur de santé publique en France. En l'absence de traitement curatif les interventions non pharmacologiques sont en première ligne des stratégies thérapeutiques. Parmi elles, une approche éducative (éducation thérapeutique) apparaît comme un outil pertinent, ayant montré son efficacité dans les maladies chroniques. Il existe un manque d'évidence scientifique sur l'efficacité des interventions éducatives de type ETP dans la MA, alors qu'elle est recommandée en France. En effet, en raison des caractéristiques propres de la maladie, l'ETP était difficile à implémenter et s'adressait jusque-là quasiment uniquement à l'aidant dans la littérature. Nous avons fait le choix d'une approche dyadique, à la fois dans l'intervention et l'évaluation, dans un essai d'intervention.

**Objectif :** Nous avons conçu et mené un essai d'intervention intitulé THERAD dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'une ETP adressée à la dyade sur la qualité de vie du malade heteroevaluée par l'aidant à 2 mois. Les critères secondaires étaient, à 6 mois, les SPCD (NPI), l'autonomie fonctionnelle (ADL), la qualité de vie du patient (QOL AD) auto et heteroevaluée (à 12 mois également pour cette dernière), le fardeau de l'aidant(ZBI) et la qualité de vie de l'aidant (NHP)

**Méthodes :** Des modèles mixtes linéaires ont été utilisés. Nous avons réalisé une analyse principale dans la population de THERAD en intention de traiter modifiée (mITT). Nous avons également effectué une analyse de sensibilité dans la population Per Protocol et une analyse de sensibilité avec un autre type de modèle linéaire mixte (décrit dans matériel et méthode).

**Résultats :** 196 dyades ont été incluses, 98 dans chaque groupe, entre le 1 janvier 2013 et le 31 décembre 2016. L'âge moyen des patients était de 82 ans, 67,7% étaient des femmes, ayant une MA (avec +/- composante cérébrovasculaire), à un stade modéré (MMSE moyen =17,6). 56,9% vivaient avec un partenaire. L'âge moyen des aidants était de 65,7 ans, 64,6 % étaient des femmes (52,3 % de descendants/42,6 % de conjoints), présentant un fardeau modéré (score moyen de Zarit = 30,9). La qualité de vie du patient heteroevaluée était en moyenne inférieure à celle rapportée par le patient (28,61 contre 33,96). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans la qualité de vie du patient rapportée par l'aidant ( $p=0,297$ ) à 2 mois mais une différence significative dans la qualité de vie du patient autodéclarée à 2 mois ( $p=0,0483$ ) et 6 mois ( $p=0,0154$ ). Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les critères secondaires. Les résultats sont restés stables dans les analyses de sensibilité.

**Discussion :** La qualité de vie est un critère multidimensionnel pertinent dans la MA mais sa mesure chez ces sujets est difficile en raison de la nature intrinsèque de la maladie. Nous avons choisi d'utiliser l'évaluation par les aidants, couramment admise, validée dans la littérature, mais susceptible d'induire un biais d'évaluation (lié à l'influence du point de vue de l'aidant sur sa cotation). Nos résultats surprenants (pas d'effet sur la QOL heteroevaluée mais un impact significatif sur la QOL autoevaluée) soulignent l'intérêt d'une double perspective (hetero et auto évaluation), et de manière plus générale d'une perspective dyadique à la fois dans l'intervention et l'évaluation dans le MA.

**Conclusion :** Des études supplémentaires utilisant cette approche dyadique sont nécessaires, probablement dans des sous-populations ciblées d'aidants (conjoint vs. enfant, sexe) et de patients (sévérité des troubles cognitifs ou des troubles du comportement).

**Publication :**

RESEARCH

Open Access



# Impact of an educational programme on Alzheimer's disease patients' quality of life: results of the randomized controlled trial THERAD

Hélène Villars<sup>1\*</sup>, Christelle Cantet<sup>2</sup>, Eva de Peretti<sup>1</sup>, Amelie Perrin<sup>1</sup>, Maria Soto-martin<sup>1</sup> and Virginie Gardette<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** Although educational interventions are recommended in Alzheimer's disease (AD), studies assessing the impact of interventions such as "therapeutic patient education" are scarce. Indeed, the intrinsic nature of the disease is considered a barrier to patients' involvement in such approaches. We aimed to evaluate an intervention by using a "dyadic" approach (patient and caregiver) in both intervention and assessment.

**Methods:** THERAD is a monocentric, randomized, controlled trial assessing the effects of a 2-month educational programme in mild to moderately severe AD patients among 98 dyads (caregiver/patient) on caregiver-reported patient quality of life (QOL) at 2 months. Community-dwelling patients and their caregivers were recruited in ambulatory units of the French Toulouse University Hospital. Self-reported patient QOL, autonomy, behavioural and psychological symptoms and caregiver QOL and burden were collected at 2, 6 and 12 months. Linear mixed models were used in modified intention-to-treat populations. We also performed sensitivity analysis.

**Results:** A total of 196 dyads were included, 98 in each group. The mean age of the patients was 82 years, 67.7% were women, diagnosed with AD (+/- cerebrovascular component) (mean MMSE = 17.6), and 56.9% lived with a partner. The mean age of the caregivers was 65.7 years, and 64.6% were women (52.3% offspring/42.6% spouses), with a moderate burden (mean Zarit score = 30.9). The mean caregiver-reported patient QOL was lower than the self-reported QOL (28.61 vs. 33.96). We did not identify any significant difference in caregiver-reported patients' QOL ( $p = 0.297$ ) at 2 months, but there was a significant difference in self-reported patients' QOL at 2 months ( $p = 0.0483$ ) or 6 months ( $p = 0.0154$ ). No significant difference was found for the secondary outcomes. The results were stable in the sensitivity analyses.

**Conclusions:** This randomized controlled trial assessing an educational intervention in 196 dyads (Alzheimer's disease affected patient/caregiver) highlights the need to better consider the patient's point of view, since only the self-reported QOL was improved. Additional studies using this dyadic approach are necessary in targeted subpopulations of caregivers (spouse vs. child, gender) and of patients (severity of cognitive impairment or behavioural disturbances)

\* Correspondence: [helenevillars@gmail.com](mailto:helenevillars@gmail.com)

<sup>1</sup>Geriatric Department, Toulouse University Hospital, Hôpital La Grave- Cité de la Santé Place Lange TSA 60 033, 31059 Toulouse Cedex 9, France  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

**Trial registration:** THERAD study NCT01796314. Registered on February 19, 2013.

**Keywords:** Alzheimer's disease, Quality of life, Educational intervention, Caregiver, Dyadic approach, Inclusive approach

## Introduction

Alzheimer's disease (AD) patients' care and support of their family is a major issue in the health care systems of Western countries [1]. By affecting one's cognition, emotional processes and behaviour, AD modifies the nature of the relationship between the person and his or her caregiver, usually a relative, and consequently the role of each individual in the family and social sphere [2]. Even if this change is sometimes positive for the relationship, it can lead to what has been called a "burden", which, shouldered by informal caregivers, has been reported in the literature as causing poor physical and mental health (depression, cardiovascular disease, anxiety) [3].

Unfortunately, there is currently a lack of safe and sufficiently effective pharmacological treatment to alleviate AD symptoms and their consequences on family life, leading to nonpharmacological therapies being placed at the forefront of therapeutic strategies [4].

Among the variety of nonpharmacological interventions designed to meet the complex needs of this population, despite not always being tested in high-quality trials, "psychoeducational approaches" have become increasingly popular over the last two decades [5]. Several types of psychoeducational strategies have been developed in AD, mostly offered either to caregivers or patients but, only recently, to the dyad (patient/caregiver). They mainly belong to multicomponent interventions, including a formalized educational programme and/or psychological support and/or respite and/or pharmacological treatment [6, 7]. The literature has reported positive effects for these multicomponent interventions, including psychoeducational interventions on caregivers' outcomes, such as knowledge and feelings of competence [8], depression [6], physical and mental health [9], anxiety [10], well-being and quality of life [11] and burden [7, 12, 13], as well as on the patients' behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) [14], well-being [15] and admission to long-stay care [16]. Negative results were reported for the patients' mood or cognition [17] and autonomy [18].

However, no study has evaluated an educational programme in isolation. The two interventions with the most "educational" content (not purely due to the inclusion of caregiver support) are DAISY [19] and AIDMA [18] but did not show any efficacy on patient outcomes: cognition [19] autonomy [18], quality of life (QOL) or behaviour [18, 19], or on the caregivers' depression,

burden or QOL despite improvements in the "sense of competence" of the caregiver [19].

The most effective model of "educational intervention", called therapeutic patient education (TPE), is a "tailored person-centred lasting component of patient management", recommended for use with 60 diseases by the World Health Organization (WHO) and shown to be effective in many chronic conditions [20]. TPE is recommended in AD routine care [21], but there is currently a need for additional evidence about the most relevant manner to implement it. TPE aims to develop disease awareness and skills for self-management behaviours through validated tools delivered by specifically trained health professionals. TPE can induce self-management behaviours and changes in patients' lifestyles in many chronic conditions (e.g. self-monitoring of asthma [22], adherence to medication in HIV/AIDS [23], health behaviours in general in cardiac rehabilitation [24]). However, in AD, the intrinsic characteristics of the disease (cognitive impairment and anosognosia) have long been considered a real barrier to TPE implementation by AD patients themselves. Indeed, the patient's ability to acquire new skills has been assumed to be so impaired that it constitutes an obstacle to his or her involvement. For this reason, the caregiver, who bears a substantial burden, appeared first as the "real beneficiary" of any TPE approach in AD and the targeted population of TPE programmes in trials [25]. Nevertheless, psychoeducational approaches targeting caregivers (or both patients and caregivers) can potentially modify the caregiver's attitude, as demonstrated in paediatric care [26] and psychiatric care [27] to the benefit of the patient [27]. Thus, in light of these data, we assumed that TPE could induce a change in the caregiver's attitudes towards the AD patient, secondarily leading to a positive impact on the patient's quality of life. We therefore designed a trial assessing the impact of a TPE programme on AD patients' QOL from a "dyadic" perspective (caregiver/patient) [28] in both intervention and assessment by considering the "dyad" as the true beneficiary.

## Methods

### Study design

THERAD (Therapeutic Education in Alzheimer's Disease NCT01796314 in clinicaltrials.gov) is a monocentric, randomized, single blind, controlled trial assessing TPE in AD. Investigators and raters were

blinded to group allocation. *Details of the study protocol have been published previously [29].*

**Participants**

In total, 196 dyads (patient/caregiver) were recruited. Patients were community-dwelling AD patients of all ages suffering from mild to moderately severe AD (Mini-Mental State Examination (MMSE) [30] score 11–26), with or without a cerebrovascular component, receiving support from a family caregiver (nonprofessional family member living with the patient or providing support at least 3 times a week or 8 h a week) were eligible for inclusion. The AD diagnosis was based on DSM-IV criteria, imaging (magnetic resonance imaging or computed tomography scan) and biology. Recruitment was performed in the memory clinic and geriatric units of the Toulouse University Hospital (TUH) between 1 January 2013 and 31 December 2015.

We conducted a sample size estimation based on the existing literature [31, 32] and a pilot study we previously carried out [33]. The size was initially 170 dyads; however, during data monitoring, an unexpected 11% of unexploitable data for the primary outcome led us to include 26 additional dyads. This methodological choice appeared to be important for maintaining the statistical power of the results.

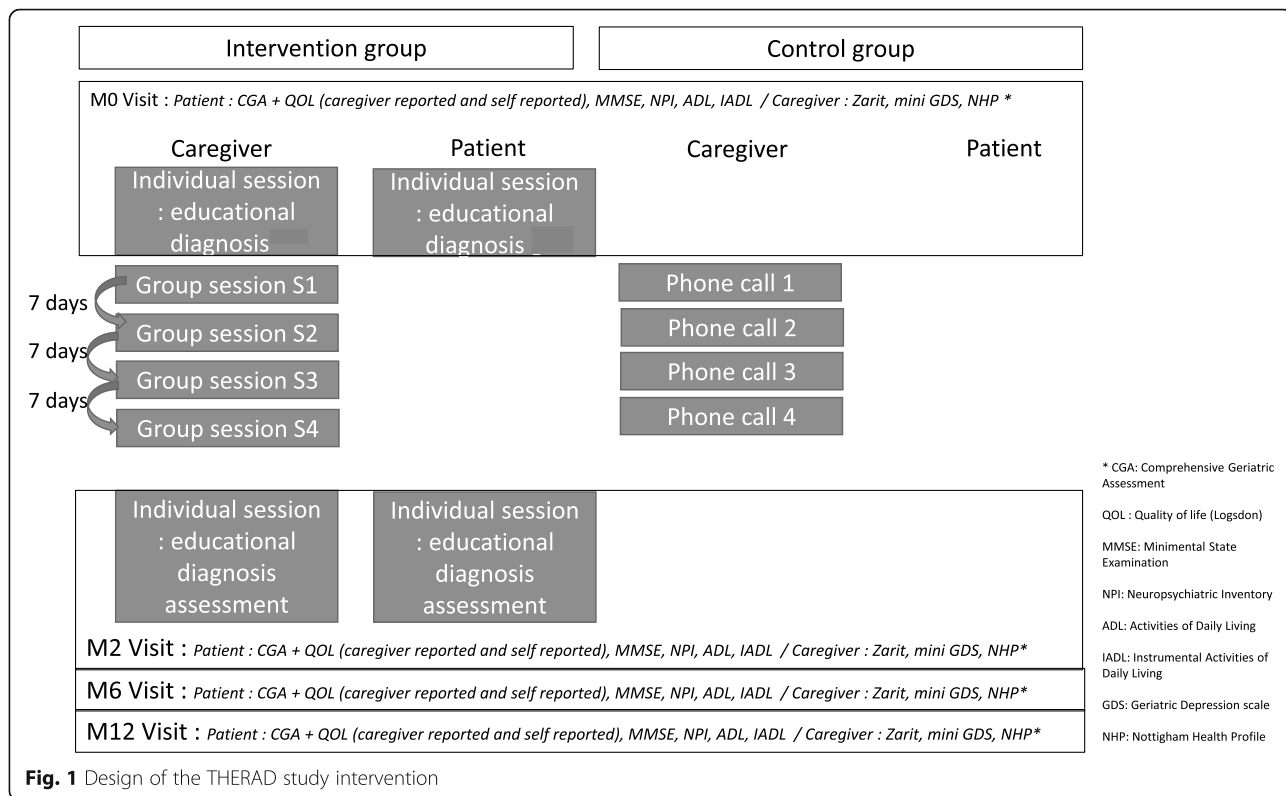
**Intervention**

The intervention consisted of a TPE programme of 2 months duration, as described in Fig. 1.

The intervention involved two individual sessions for patients and two for caregivers: at baseline (M0) and after 2 months (M2)). Additionally, the caregivers received four weekly group sessions (S1- S4) between M0 and M2. Individual and group sessions were conducted in the geriatric department of the TUH in a dedicated room of the ambulatory unit.

In the intervention group, each member of the dyad underwent a baseline “educational diagnosis”, the first step of TPE. The patient was questioned by semidirective interviews on his or her representations and beliefs about AD, life history, needs and requests. In a more open interview, the caregiver was questioned about his or her feelings and concerns, which helped in formulating a meaningful project for the dyad involving reachable goals and identifying skills to be acquired or strengthened. The individual session for the caregiver was 45 min, while the patient’s session was more variable between individuals (from 15 to 45 min).

The four weekly group sessions for caregivers were 3 h long and performed in small groups of six caregivers by multidisciplinary trained health professionals. Each session aimed to develop the caregivers’ understanding of their relatives’ illness (knowledge about the disease, crisis



**Fig. 1** Design of the THERAD study intervention

management of distressing or disruptive BPSD) and coping strategies (e.g. to adapt the communication style in stressful situations, strategies to find resources and a general understanding of care pathways) [29, 33]. The content used pedagogic methods and tools (storytelling, brainstorming, drawings, videos, quizzes) [34] designed to be reproducible. Each collective session was provided by the same professionals: a geriatrician and a nurse (S1 and S2) (a pharmacist also designed S2), a nurse and psychologist (S3) and a nurse and social worker (S4). The focus for the patient was the increase in their well-being in the daily caregiving relationship.

Last, just before the M2 visit, each member of the dyad benefitted from their second individual session to reformulate their objectives and classify them as “achieved” or “to reach”. Additional advice was delivered, and satisfaction was collected from a questionnaire completed by both patients and caregivers. No joint session had been implemented.

The control group was designed as an “attention control group” (participants receiving social attention as subjects in the intervention group—but no other elements of the intervention). Indeed, participants benefitted from routine medical care, and caregivers received phone calls of a short duration (5 min) as a control condition, comprised of nonspecific and open-ended questions (“Did any change in your situation happen?” “How are you? How is the condition of your relative?”) They were delivered weekly to have the same frequency of interactions with our team as subjects in the intervention group.

### Outcomes

The primary outcome measure was a change in the AD patient’s QOL at 2 months, on the Logsdon QOL-AD scale and rated by the primary caregiver [35]. The Logsdon QOL-AD is a 13-item questionnaire that uses a 4-point Likert scale, with scores in the range 0–52 points. This scale has been validated both for self-reporting (if MMSE scores  $\geq 11$ ) and proxy (caregiver) reporting. We also collected the self-assessed Logsdon QOL-AD scores as a secondary outcome at 2, 6 and 12 months.

Several secondary endpoints were assessed at 2, 6 and 12 months: patient’s BPSD based on the Neuro Psychiatric Inventory (NPI) [36] and functional autonomy based on the Activities of Daily Living scale (ADL) [37] and the Instrumental Activities of Daily Living scale (IADL) [38]; caregiver’s burden through the Zarit Burden Inventory (ZBI) [39] and QOL based on the Nottingham Health Profile (NHP) [40].

We also collected several variables known to impact the patient’s QOL [41]: caregiver’s mood based on the mini Geriatric Depression Scale (GDS) [42] and patients’ MMSE score [30]. Finally, patient and caregiver

satisfaction data were collected from a questionnaire completed at 2 months.

### Statistical analysis

Baseline characteristics of the participants who were included in the intention-to-treat (ITT) population (i.e. including all randomly assigned participants) are presented as the mean and standard deviation (SD) for quantitative variables and as frequency and percentage for qualitative variables. For some scales (Logsdon QOL-AD, MMSE, ZBI), rare missing items were imputed up to 10% of the total number of items, or, as proposed by Logsdon [35] in the case of one or two missing items for the Logsdon QOL-AD scale; otherwise, the score was considered missing. The main imputation method used was the mean score of the remaining items, except for the NHP for which the proportionality rule was applied.

For continuous outcomes, linear mixed models, adjusted by the baseline data to take into account the regression to the mean [43], were used to assess the effect of the intervention (the mixed procedure from SAS). Analyses were performed on a modified ITT (mITT) population (i.e. including all randomly assigned participants with outcomes measured at baseline and with at least one post-baseline visit). For the binary outcomes, logistic mixed models in the ITT population, with the baseline value included in the dependent variable, were used (the Glimmix procedure from SAS).

For each mixed model, we included the following fixed effects: baseline value (only for continuous outcomes), intervention group, time as a continuous variable, and interaction between group and time. The mixed models included subject-specific random effects to take into account the intrasubject correlation: a random intercept to take into account the heterogeneity of the outcome at the first timepoint and a random slope (if significant) to take into account the heterogeneity of the slopes between subjects.

Subgroup analyses were performed to study the effect of the intervention according to the level of cognitive function (MMSE) and caregiver burden (ZBI) using linear mixed models as described above.

Two sensitivity analyses were performed for the Logsdon QOL score. The first analysis was conducted in the per-protocol population, excluding major protocol violations (poor compliance). A good TPE observance was defined by participation in 2 individual sessions and at least three or four collective sessions. The second one was performed with linear mixed models, including the baseline value in the dependent variable to include all randomized subjects and to model the trajectory with additional time. SAS version 9.4 (Cary, NC, USA) software was used for all analyses, and the statistical significance was set as 5%.



## Results

A total of 196 dyads were included; 172 (87.8%) were followed until 2 months, and 112 (57.2%) completed the 12-month visit (Fig. 2). The baseline characteristics of the dyads are presented in Table 1. With regard to the patients, their mean age was 82 years, 67.7% were women, 16.9% had a bachelor degree or higher, 56.9% lived with a partner, they were diagnosed with AD (or AD with a cerebrovascular component) for a mean time of 15 months, their mean MMSE was 17.65, 48.2% had at least one incapacity of ADL, and their NPI mean score was 21.7 and 49.2% were being treated with antidementia drugs. The mean age of caregivers was 65.7 years, 64.6% were women, they were mainly a close relative (52.3% were offspring, 42.6% were spouses), living at home with the patient (53.3% spending a mean time of 21.67 h per week in caregiving) with a moderate burden (mean ZBI score = 30.9) and a low QOL (mean NHP score = 119.60). These characteristics were well balanced between the groups, with little heterogeneity in the patients' comorbidities, dementia aetiology, time elapsed since diagnosis, two NPI items (hallucinations, apathy) or speech therapy.

Regarding compliance, 87 patients (88.8%) and 74 caregivers (75.5%) showed good TPE observance.

The estimated changes in outcomes from baseline are presented in Table 2 and detailed below.

### Quality of life caregiver-reported (Fig. 3A)

At 2 months, the change from baseline in the patient's QOL reported by the caregiver was 0.77 (95% CI [0.13, 1.66]) for the intervention group and 0.09 (95% CI [-0.83, -1.00]) for the control group, representing a non-significant 0.68-point difference (95% CI [-0.60, 1.95];  $p = 0.297$ ) between groups.

The difference in QOL observed at 6 and 12 months decreased to 0.33 and -0.19, respectively, but was not statistically significant.

### Quality of life self-reported by the patient (Fig. 3A')

At 2 months, the self-reported patients' QOL increased by 0.72 (95% CI [-0.44, 1.88]) for the intervention group and decreased by -0.98 (95% CI [-2.19, 0.24]) for the control group, representing a significant 1.70 point difference (95% CI [0.01, 3.38]) in favour of TPE ( $p = 0.0483$ ), which was sustained at 6 months (1.74, 95% CI [0.34, 3.1];  $p = 0.0154$ ) but of borderline significance at 12 months ( $p = 0.0575$ ).

No statistically significant difference was found for the other secondary outcomes.

### Sensitivity analyses

The per protocol analyses produced stable conclusions (Table 3). The effect observed for self-reported QOL was enhanced (Fig. 3B, B').

### Subgroup analyses

Table 4 presents the results of caregiver-reported QOL and self-reported QOL in the subgroup analysis.

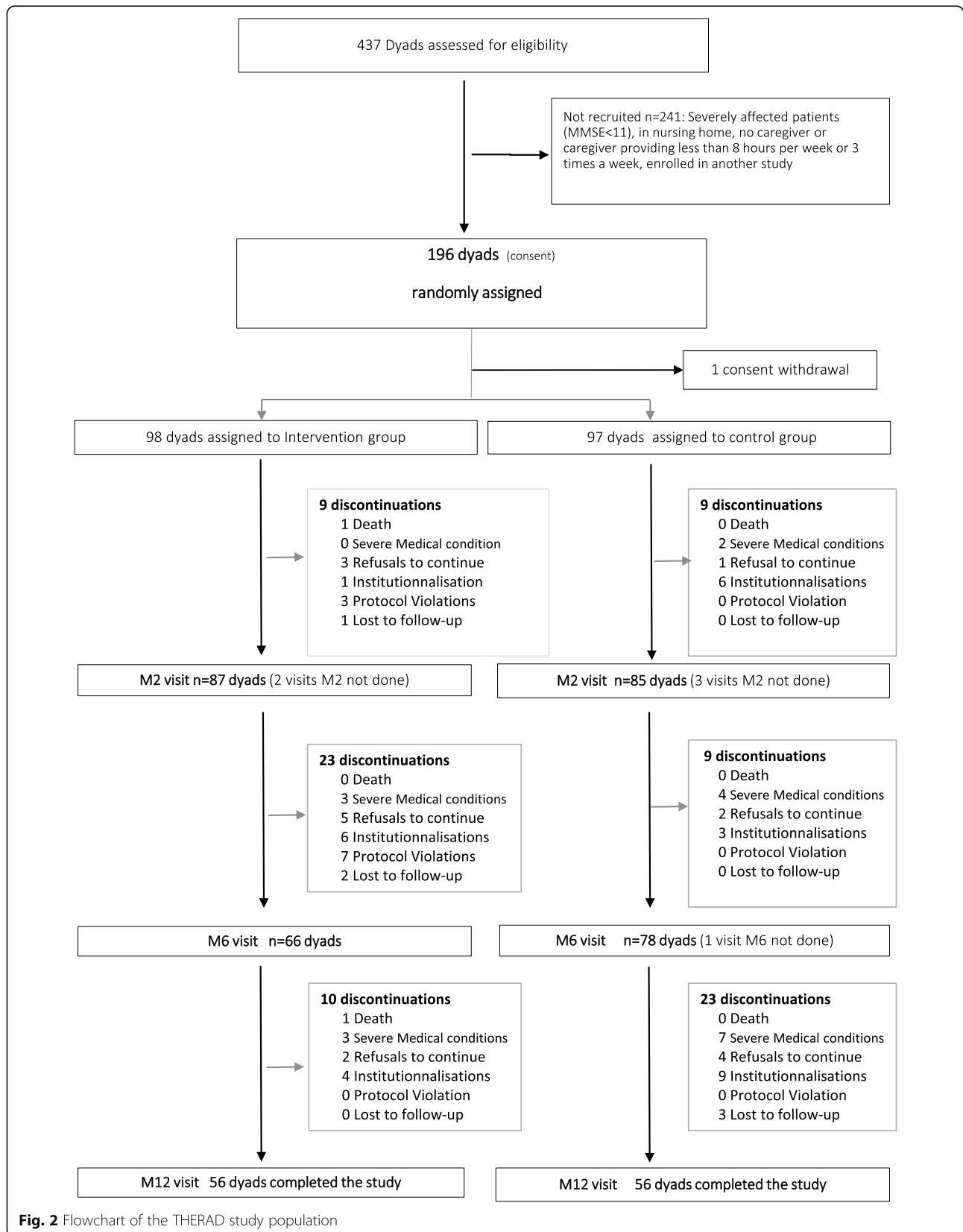
We observed a significant effect of the intervention on the caregiver-reported QOL at 6 and 12 months in the subgroups of subjects with ZBI scores between  $>40$  and  $\leq 20$  ( $p = 0.0129$  and  $p = 0.0163$ , respectively) and at 2 months ( $p = 0.0390$ ) in the subgroups with ZBI scores between 20 and 40 and  $\leq 20$ .

There was no difference in the self-reported patient QOL according to the level of burden (although we observed a significant positive effect of the intervention in the subgroup of subjects with ZBI score  $>40$  at 2 months ( $p = 0.0069$ ) and 6 months ( $p = 0.0026$ )) or the MMSE scores (even though there was a significant positive effect of the intervention in the subgroup of the subjects with MMSE score 15–20 at 2 ( $p = 0.0360$ ) and 6 months ( $p = 0.0166$ )).

Last, of the 73 caregivers who completed the satisfaction questionnaire at M2 (participation rate = 83.9%), 26% were satisfied ( $n = 19$ ) and 74% were very satisfied ( $n = 54$ ).

## Discussion

THERAD did not find any significant effect of TPE on the caregiver-reported patient's QOL at 2 months but there was a significant effect when it was self-reported by the patient. No other significant effect on either patient or caregiver outcomes was seen. Several reasons can explain this result. First, QOL is a multidimensional relevant criterion and a key patient-centred outcome [41, 44, 45] especially in AD care [46], and when measuring the overall objectives of an educational intervention [47], measuring the QOL of persons with dementia is challenging because of the intrinsic nature of the disease: cognitive impairment, memory loss and anosognosia [48–50]. Indeed, the patient's ability to remember the past and thus to identify changes and make choices among items on a scale is affected by memory impairment but also by a lack of insight [48] and anosognosia [43, 44]. These symptoms, which are more prevalent as the patient's condition worsens [50], tend to increase QOL scores and lead to a stability of QOL scores over time [44]. For this reason, the validity of self-reported QOL assessments by patients with dementia is a critical issue [51]. Therefore, researchers commonly use the rating by the caregiver as a proxy of the patient's QOL in most dementia clinical trials and this is considered reliable [52]. However, this proxy rating may introduce bias because of the influence of the caregiver's point of view and other factors that might influence their assessment of the patient's QOL [47, 53]. In fact, discrepancies have been previously reported between self- and proxy-reported QOL [45, 52, 54], with caregivers



**Table 1** Baseline dyads' characteristics

A. Patients' characteristics*	Total population <i>n</i> = 195 Mean (SD) or <i>n</i> (%)	Group	
		Intervention <i>n</i> = 98 Mean (SD) or <i>n</i> (%)	Control <i>n</i> = 97 Mean (SD) or <i>n</i> (%)
<b>Sociodemographic data</b>			
<b>Age (years)</b>	82.03 (5.88)	81.94 ( 6.38)	82.12 (5.36)
1: < 75 years	22 (11.28%)	81.94 (5.88)	82.12 (5.36)
2: [75–85[ years	108 (55.38%)	13 (13.27%)	9 (9.28%)
3: ≥ 85 years	65 (33.33%)	49 (50.00%)	59 (60.82%)
<b>Women</b>	132 (67.69%)	66 (67.35%)	66 (68.04%)
<b>Educational level</b>			
Elementary or no formal	51 (26.15%)	20 (20.41%)	31 (31.96%)
Primary school certificate or less	60 (30.77%)	36 (36.73%)	24(24.74%)
Secondary education/high school	51 (26.15%)	25 (25.51%)	26 (26.80%)
Bachelor's degree and higher	33 (16.92%)	17 (17.35%)	16 (16.49%)
<b>Professional activity in the past</b>	173 (88.72%)	88 (89.80%)	85 (87.63%)
<b>Living in a marital status</b>	111 (56.92%)	56 (57.14%)	55 (56.70%)
<b>Alzheimer's disease</b>	161 (82.56%)	87 (88.78%)	74 (76.29%)
<b>Mixed dementia (AD and vascular)</b>	34 (17.44%)	11 (11.22%)	23 (23.71%)
<b>MMSE mean (SD)</b>	17.65 (4.11)	18.12 (4.04)	17.16 (4.14)
<b>Stage of severity (MMSE)</b>			
[21–26]	51 (26.15%)	30 (30.61%)	21 (21.65%)
[15;20]	77 (39.49%)	38 (38.78%)	39 (40.21%)
[11–15]	67 (34.36%)	30 (30.61%)	37 (38.14%)
<b>Time elapsed since diagnosis (months), (<i>n</i> = 176)</b>	14.57 (19.25)	12.44 (18.97)	16.80 (19.39)
<b>Comorbidities CIRS-G</b>	9.91 (3.85)	9.30 (3.82)	10.53 (3.80)
<b>Functional autonomy</b>			
ADL	5.33 (0.89)	5.42 (0.79)	5.23 (0.97)
Score < 6/6 (at least one incapacity)	101 (51.79%)	46 (46.94%)	55 (56.70%)
IADL ( <i>n</i> = 193)	1.61 (1.23)	1.63 (1.24)	(1.22)
Score 0–1 (≥ 4 incapacities)	102 (52.85%)	52 (54.17%)	50 (51.55%)
<b>Gait and balance one leg balance &lt; 5 s (<i>n</i> = 184)</b>	121 (65.76%)	60 (64.52%)	61 (67.03%)
<b>Visual impairment</b>	111 (56.92%)	56 (57.14%)	55 (56.70%)
<b>Hearing impairment</b>	40 (20.51%)	17 (17.35%)	23 (23.71%)
<b>Quality of life hetero-assessed by caregivers (<i>n</i> = 185)</b>	28.61 (5.24)	29.33 (5.12)	27.84 (5.27)
<b>Quality of life self-assessed by patients (<i>n</i> = 145)</b>	33.93 (6.03)	33.66 (5.53)	34.24 (6.59)
<b>Behavioural and psychological symptoms</b>			
NPI total score ( <i>n</i> = 178)	21.77 (18.40)	22.25 (18.82)	21.26 (18.05)
Delusions	43 (22.05%)	17 (17.35%)	26 (26.80%)
Hallucinations ( <i>n</i> = 194)	38 (19.59%)	13 (13.40%)	25 (25.77%)
Agitation or aggressiveness ( <i>n</i> = 193)	105 (54.40%)	50 (51.02%)	55 (57.89%)
Depression/dysphoria ( <i>n</i> = 194)	116 (59.79%)	59 (60.82%)	57 (58.76%)
Anxiety ( <i>n</i> = 194)	140 (72.16%)	74 (75.51%)	66 (68.75%)
Euphoria	41 (21.03%)	23 (23.47%)	18 (18.56%)
Apathy	115 (58.97%)	51 (52.04%)	64 (65.98%)
Disinhibition, ( <i>n</i> = 190)	51 (26.84%)	20 (20.83%)	31 (32.98%)

**Table 1** Baseline dyads' characteristics (Continued)

A. Patients' characteristics*	Total population n = 195 Mean (SD) or n (%)	Group	
		Intervention n = 98 Mean (SD) or n (%)	Control n = 97 Mean (SD) or n (%)
Irritability (n = 194)	125 (64.43%)	61 (62.24%)	64 (66.67%)
Aberrant motor activity (n = 194)	40 (20.62%)	21 (21.43%)	19 (19.79%)
Sleep disorders (n = 192)	73 (38.02%)	35 (36.08%)	38 (40.00%)
Eating disorders (n = 192)	76 (39.58%)	37 (38.54%)	39 (40.63%)
<b>Pharmacological therapies</b>			
Acetylcholinesterase inhibitors or NMDA receptor blocker	96 (49.23%)	43 (43.88%)	53 (54.64%)
Psychotropes	46 (23.59%)	25 (25.51%)	21 (21.65%)
Antipsychotic drug	5 (2.56%)	1 (1.02%)	4 (4.12%)
Anxiolytics	19 (9.74%)	8 (8.16%)	11 (11.34%)
Sedative	8 (4.10%)	7 (7.14%)	1 (1.03%)
Antidepressant therapy	26 (13.33%)	14 (14.29%)	12 (12.37%)
<b>Nonpharmacological therapies</b>			
Physical therapist	27 (13.85%)	13 (13.27%)	14 (14.43%)
Ergotherapist	4 (2.05%)	2 (2.04%)	2 (2.06%)
Psychologist	1 (0.51%)	0 (0.00%)	1 (1.03%)
Speech therapist	24 (12.31%)	19 (19.39%)	5 (5.15%)
Day care centre	12 (6.15%)	6 (6.12%)	6 (6.19%)
Home help (daily living activities)	38 (19.49%)	18 (18.37%)	20 (20.62%)
Domestic help (cleaning)	23 (11.79%)	15 (15.31%)	8 (8.25%)
Nurse	58 (29.74%)	26 (26.53%)	32 (32.99%)
Specialized nurse	6 (3.08%)	3 (3.06%)	3 (3.09%)
Home meal deliveries	2 (1.03%)	1 (1.02%)	1 (1.03%)
B. Caregivers' characteristics <sup>a</sup>	<b>Total population n = 195</b>	<b>Group Intervention n = 98</b>	<b>Control n = 97</b>
<b>Sociodemographic data</b>			
<b>Age (years)</b>	65.75 (12.62)	66.13 (12.59)	65.36 (12.69)
≤ 65	106 (54.36%)	49 (50.00%)	57 (58.76%)
> 65	89 (45.64%)	49 (50.00%)	40 (41.24%)
<b>Gender = women</b>	126 (64.62%)	60 (61.22%)	66 (68.04%)
<b>Educational level, (n = 192 )</b>			
Primary school certificate or less	29 (15.10%)	14 (14.43%)	15 (15.79%)
Secondary education/high school	60 (31.25%)	30 (30.93%)	30 (31.58%)
Bachelor's degree and higher	103 (53.65%)	53 (54.64%)	50 (52.63%)
<b>Professionally active (or in the past) (n = 191)</b>	179 (93.72%)	92 (94.85%)	87 (92.55%)
<b>Caregiver status</b>			
Child	102 (52.31%)	48 (48.98%)	54 (55.67%)
Spouse	83 (42.56%)	44 (44.90%)	39 (40.21%)
Brother or sister	1 (0.51%)	0 (0.00%)	1 (1.03%)
Nephew/niece	3 (1.54%)	1 (1.02%)	2 (2.06%)
Daughter-in-law or son-in-law	6 (3.08%)	5 (5.10%)	1 (1.03%)
<b>Living in a marital status</b>	160 (82.05%)	85 (86.73%)	75 (77.32%)

**Table 1** Baseline dyads' characteristics (Continued)

A. Patients' characteristics*	Total population n = 195 Mean (SD) or n (%)	Group	
		Intervention n = 98 Mean (SD) or n (%)	Control n = 97 Mean (SD) or n (%)
<b>Living arrangement</b>			
Caregiver living at home with the patient	104 (53.33%)	54 (55.10%)	50 (51.55%)
Patient and caregiver living apart	91 (46.67%)	44 (44.90%)	47 (48.45%)
< 6.21 miles	53 (27.18%)	25 (25.51%)	28 (28.87%)
> 6.21 miles	38 (19.49%)	19 (19.39%)	19 (19.59%)
<b>Length of caregiving (n = 193) years</b>			
1: < 1 year	53 (27.46%)	26 (26.80%)	27 (28.13%)
2: between 1 and 3 years	84 (43.52%)	42 (43.30%)	42 (43.75%)
3: > 3 years	56 (29.02%)	29 (29.90%)	27 (28.13%)
<b>Hours of caregiving per week</b>	21.67 (13.66)	22.68 (15.19)	20.65 (11.91)
<b>Medical chronic condition</b>	67 (34.36%)	38 (38.78%)	29 (29.90%)
<b>Level of exhaustion and burden (n = 194)</b>			
<b>Zarit score (n = 194) mean</b>	30.89 (15.77)	29.97 (16.19)	31.83 (15.36)
<b>1: [0–20]</b>	58 (29.90%)	41 (41.84%)	40 (41.67%)
<b>2: [20–40]</b>	81 (41.75%)	24 (24.49%)	31 (32.29%)
<b>3: &gt; 40</b>	55 (28.35%)	55 (56.70%)	58 (59.79%)
<b>Quality of life (NHP score)</b>	119.60 (112.00)	119.18 (108.65)	120.02 (115.78)

\*The population size is presented in brackets in case of missing data (n < 195)

underestimating the patient's QOL [45, 55, 52] especially in the cases when they are suffering from depression [52] or exhaustion [45] themselves, as well as depression [56] or BPSD [52] in their relative suffering from AD. However, acknowledging these discrepancies and the potential bias of proxy reporting, we made the choice to use proxy-reported QOL and to also consider self-reported QOL because it was demonstrated to be complementary [52, 53, 57] and feasible by the QOL Logsdon scale. Indeed, scales were numerous [51], but the QOL-AD of Logsdon validated for both patient and caregiver use [35] was considered, and still is, as having valuable conceptual qualities [41, 51] This methodological choice led us to try to limit evaluation bias as much as possible by designing a real "attention control group" (previously described). We also created an intervention nonspecifically designed to reduce the burden—known to influence proxy-rated QOL—but to preferentially improve knowledge and skills.

Furthermore, we thought this choice would also reflect our ethical position of a patient considered a "subject" of care rather than an "object" of care. Indeed, regarding secondary outcomes, our negative results are in accordance with those of the literature, with educational interventions found to have negative effects on the patients' cognition [19], autonomy [18] and mood [17]. We did not find any effect on the caregiver burden, anxiety or

depression, whereas the literature generally reports positive effects [6, 7, 10, 12, 22]

Nevertheless, our results are balanced since while there was no improvement in the patient's QOL proxy-rated, the self-rated QOL was significantly increased by TPE. We will first discuss the negative result of the QOL proxy-rated and then the positive results of the self-reported QOL.

Many reasons can be given to explain the negative result on proxy-rated QOL. First, regarding the characteristics of our population of AD patients, we observed that, as reported in the literature, patients assessed their QOL as higher than the assessment by their caregivers [45, 50, 52, 55], and characteristics known to influence caregiver-reported QOL were found in THERAD (loss of functional independence [50], depression [56, 41] and apathy [52]). The level of BPSD was also relatively low in the patients (mean NPI 21), although this type of intervention is effective for BPSD [14], and BPSD is known to negatively impact (proxy or self-reported) QOL [52]. A sample of more severely affected patients (higher BPSD) may have been more pertinent to measure the impact. Our population sample in terms of the severity of the disease may also not be homogeneous enough. Indeed, the determinants of QOL in AD are different between stages; QOL is related to cognitive function during the mild stage and autonomy in moderate to moderately severe stages in the literature

**Table 2** Effect of the THERAD intervention vs control on primary and secondary outcomes: change from baseline to 2, 6 and 12 months (using linear mixed models in modified intention-to-treat population for continuous outcomes, and logistic mixed models in intention-to-treat population for binary outcomes)

Outcome	Estimated change from baseline mean <sup>a</sup> or OR <sup>b</sup> (95%CI)		Estimated differences in change from baseline mean or OR <sup>b</sup> (95%CI) p value		Estimated change from baseline mean <sup>a</sup> or OR <sup>b</sup> (95%CI)		Estimated differences in change from baseline mean or OR <sup>b</sup> (95%CI) p value		
	Intervention	Control	Intervention vs Control	Intervention	Control	Intervention vs Control	Intervention	Control	
	M2-M0			M6-M0			M12-M0		
QOL patient by caregiver	0.77 [- 0.13 to 1.66]	0.09 [- 0.83 to 1.00]	0.68 [- 0.60 to 1.96] p = 0.2970	0.15 [- 0.65 to 0.94]	- 0.18 [- 0.98 to 0.62]	0.33 [- 0.80 to 1.46] p = 0.5651	- 0.78 [- 1.93 to 0.38]	- 0.59 [- 1.78 to 0.61]	- 0.19 [- 1.85 to 1.47] p = 0.8198
QOL patient by patient	0.72 [- 0.44 to 1.88]	- 0.98 [- 2.19 to 0.24]	1.70 [0.01 to 3.38] p = <b>0.0483</b>	0.96 [0.00 to 1.91]	- 0.78 [- 1.80 to 0.23]	1.74 [0.34 to 3.15] p = <b>0.0154</b>	1.32 [0.07 to 2.56]	- 0.50 [- 1.89 to 0.89]	1.82 [- 0.06 to 3.69] p = 0.0575
NPI f*g	- 2.52 [- 6.32 to 1.29]	0.26 [- 3.51 to 4.03]	- 2.77 [- 8.13 to 2.59] p = 0.3090	- 2.64 [- 5.90 to 0.61]	1.09 [- 2.18 to 4.35]	- 3.73 [- 8.34 to 0.89] p = 0.1126	- 2.83 [- 6.89 to 1.23]	2.33 [- 1.94 to 6.60]	- 5.16 [- 11.05 to 0.73] p = 0.0859
ADL	- 0.09 [- 0.20 to 0.02]	- 0.15 [- 0.25 to 0.04]	0.06 [- 0.09 to 0.21] p = 0.4519	- 0.23 [- 0.32 to 0.13]	- 0.24 [- 0.33 to 0.15]	0.02 [- 0.12 to 0.15] p = 0.8150	- 0.43 [- 0.59 to 0.27]	- 0.38 [- 0.54 to 0.23]	- 0.05 [- 0.27 to 0.18] p = 0.6855
IADL (≥ 4 vs < 4 incapacities)	1.60 [1.10 to 2.31]	1.46 [1.04 to 2.06]	1.09 [0.69 to 1.72] p = 0.7096	4.07 [1.34 to 12.31]	3.14 [1.13 to 8.69]	1.30 [0.33 to 5.11] p = 0.7096	16.53 [1.80 to 151.63]	9.83 [1.28 to 75.52]	1.68 [0.11 to 26.12] p = 0.7096
MMSE	- 0.38 [- 0.95 to 0.19]	- 0.76 [- 1.32 to 0.19]	0.38 [- 0.43 to 1.18] p = 0.3560	- 1.08 [- 1.63 to 0.52]	- 1.07 [- 1.61 to 0.53]	- 0.01 [- 0.79 to 0.77] p = 0.9825	- 2.12 [- 2.92 to 1.32]	- 1.53 [- 2.31 to 0.76]	- 0.59 [- 1.71 to 0.53] p = 0.3007
One leg balance (abnormal vs normal)	1.00 [0.87 to 1.14]	1.08 [0.93 to 1.25]	0.92 [0.76 to 1.13] p = 0.4282	0.99 [0.65 to 1.50]	1.26 [0.82 to 1.94]	0.79 [0.43 to 1.43] p = 0.4282	0.98 [0.42 to 2.25]	1.58 [0.67 to 3.76]	0.62 [0.19 to 2.04] p = 0.4282
Zarit	- 2.38 [- 4.50 to - 0.25]	- 0.14 [- 2.24 to 1.96]	- 2.24 [- 5.23 to 0.75] p = 0.1411	- 1.19 [- 3.18 to 0.80]	0.35 [- 1.62 to 2.31]	- 1.54 [- 4.33 to 1.26] p = 0.2786	0.58 [- 2.30 to 3.46]	1.07 [- 1.79 to 3.92]	- 0.49 [- 4.54 to 3.57] p = 0.8128
Mini-GDS (≥ 1 vs =0)	1.02 [0.86 to 1.22]	0.89 [0.74 to 1.06]	1.15 [0.89 to 1.48] p = 0.2759	1.06 [0.63 to 1.80]	0.70 [0.41 to 1.19]	1.52 [0.71 to 3.22] p = 0.2759	1.13 [0.39 to 3.26]	0.49 [0.17 to 1.43]	2.30 [0.51 to 10.39] p = 0.2759
NHP	- 0.59 [- 14.48 to 13.30]	- 6.38 [- 20.02 to 7.27]	5.79 [- 13.68 to 25.26] p = 0.5582	2.57 [- 11.03 to 16.17]	1.95 [- 11.34 to 15.23]	0.62 [- 18.39 to 19.64] p = 0.9484	7.31 [- 12.99 to 27.60]	14.43 [- 5.37 to 34.23]	- 7.12 [- 35.48 to 21.23] p = 0.6199

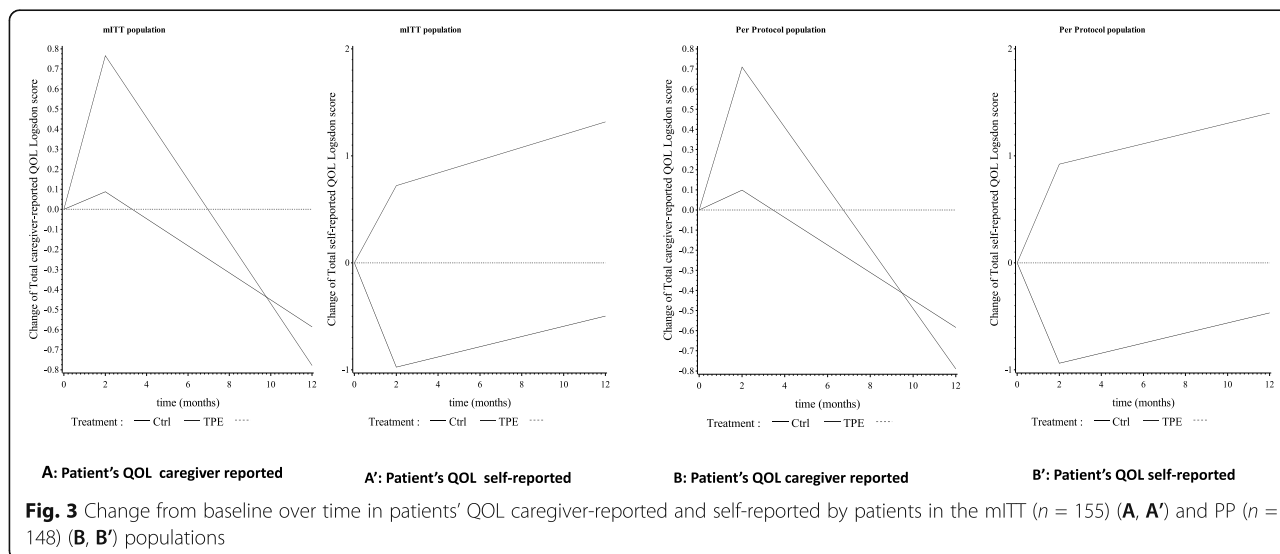
<sup>a</sup>Mean (95%CI): estimated with the mean values at baseline  
<sup>b</sup>Odds ratio (95%CI)

[50, 58, 59]. However, the internal validity of the QOL-AD scale from mild to moderately severe stages of the disease has been formally validated, allowed us to pursue this goal [35].

Regarding the intervention itself, although we created an educational intervention close to the effective multi-component strategies in terms of content and duration, and assessed it a qualitative manner (fulfilment of educational objectives on visual analogue scale), the dyadic perspective remained challenging. Indeed we tried to help each dyad reach their own individual goals through

the acquirement by the caregiver of knowledge and skills. At the end of the programme, caregivers were asked to rate their goals as “achieved” or “to reach” and to estimate skills as “acquired” or “to strengthen” on visual analogue scales. If the educational intervention can reinforce the carer in his or her role and bring about behavioural changes, then measuring any change in the way he or she provides care and, consequently, the potential impact on patient health is complex.

Moreover, the intervention needs to be standardized but also sufficiently tailored to dyadic issues. During the



**Table 3** Effect of the THERAD intervention vs control on patient's QOL caregiver-reported and self-reported: sensitivity analysis in per protocol population and/or with another mixed linear model method

Outcome	Estimated change from baseline mean <sup>a</sup> (95%CI)		Estimated differences in change from baseline mean (95%CI) p value	Estimated change from baseline mean <sup>a</sup> (95%CI)		Estimated differences in change from baseline mean (95%CI) p value	Estimated change from baseline mean <sup>a</sup> (95%CI)		Estimated differences in change from baseline mean (95%CI) p value
	Intervention	Control		Intervention	Control		Intervention	Control	
	M2-M0		Intervention vs Control	M6-M0		Intervention vs Control	M12-M0		Intervention vs Control
<b>Per-protocol population model 1</b>									
QOL patient by caregiver (int: $n = 72$ , ctrl: $n = 76$ )	0.71 [- 0.23 to 1.65]	0.10 [- 0.82 to 1.01]	0.61 [- 0.70 to 1.93] $p = 0.3595$	0.11 [- 0.72 to 0.94]	- 0.17 [- 0.98 to 0.63]	0.28 [- 0.88 to 1.45] $p = 0.6287$	- 0.79 [- 1.96 to 0.38]	- 0.58 [- 1.78 to 0.61]	- 0.21 [- 1.88 to 1.47] $p = 0.8086$
QOL patient by patient (int: $n = 56$ , ctrl: $n = 53$ )	0.92 [- 0.30 to 2.14]	- 0.94 [- 2.17 to 0.29]	1.86 [0.13 to 3.60] $p = 0.0356$	1.11 [0.11 to 2.11]	- 0.75 [- 1.78 to 0.28]	1.86 [0.42 to 3.31] $p = 0.0118$	1.40 [0.14 to 2.66]	- 0.47 [- 1.87 to 0.93]	1.87 [- 0.02 to 3.76] $p = 0.0529$
<b>Per-protocol population model 2</b>									
QOL patient by caregiver (int: $n = 73$ , ctrl: $n = 90$ )	- 0.18 [- 0.38 to 0.02]	- 0.06 [- 0.26 to 0.15]	- 0.12 [- 0.41 to 0.16] $p = 0.4023$	- 0.53 [- 1.14 to 0.07]	- 0.17 [- 0.78 to 0.44]	- 0.36 [- 1.22 to 0.49] $p = 0.4023$	- 1.07 [- 2.27 to 0.14]	- 0.34 [- 1.56 to 0.88]	- 0.73 [- 2.45 to 0.99] $p = 0.4023$
QOL patient by patient (int: $n = 61$ , ctrl: $n = 67$ )	0.21 [- 0.01 to 0.43]	- 0.06 [- 0.31 to 0.18]	0.28 [- 0.05 to 0.60] $p = 0.0953$	0.64 [- 0.02 to 1.29]	- 0.19 [- 0.92 to 0.53]	0.83 [- 0.15 to 1.81] $p = 0.0953$	1.27 [- 0.04 to 2.59]	- 0.39 [- 1.84 to 1.06]	1.66 [- 0.29 to 3.62] $p = 0.0953$
<b>ITT population model 2</b>									
QOL patient by caregiver (int: $n = 95$ , ctrl: $n = 90$ )	- 0.18 [- 0.37 to 0.02]	- 0.06 [- 0.26 to 0.15]	- 0.12 [- 0.40 to 0.16] $p = 0.4005$	- 0.53 [- 1.12 to 0.06]	- 0.17 [- 0.78 to 0.44]	- 0.36 [- 1.21 to 0.49] $p = 0.4005$	- 1.06 [- 2.24 to 0.12]	- 0.33 [- 1.55 to 0.88]	- 0.72 [- 2.42 to 0.97] $p = 0.4005$
QOL patient by patient (int: $n = 78$ , ctrl: $n = 67$ )	0.22 [0.00 to 0.43]	- 0.06 [- 0.31 to 0.18]	0.28 [- 0.04 to 0.61] $p = 0.0858$	0.65 [0.01 to 1.30]	- 0.19 [- 0.92 to 0.53]	0.85 [- 0.12 to 1.82] $p = 0.0858$	1.31 [0.02 to 2.60]	- 0.39 [- 1.84 to 1.06]	1.70 [- 0.24 to 3.63] $p = 0.0858$

Model 1: linear mixed model adjusted on baseline data

Model 2: linear mixed model with baseline value included in the dependent variable

<sup>a</sup> Mean (95%CI): estimated with the mean values at baseline for model 1

**Table 4** Patient's QOL caregiver-reported and self-reported in subgroup analysis of the THERAD study (results from linear mixed models in modified intention-to-treat population). <sup>1</sup>Mean (95%CI): estimated with the mean values at baseline

Outcome	Subgroup	Estimated change from baseline mean <sup>1</sup> (95%CI)		Estimated differences in change from baseline mean (95%CI)	Estimated change from baseline mean <sup>1</sup> (95%CI)		Estimated differences in change from baseline mean (95%CI)	Estimated change from baseline mean <sup>1</sup> (95%CI)		Estimated differences in change from baseline mean (95%CI)
		Intervention	Control	Intervention vs Control	Intervention	Control	Intervention vs Control	Intervention	Control	Intervention vs Control
Patient's QOL caregiver-reported	1. tot Zarit: > 40	0.33 [- 1.48 to 2.14]	- 0.74 [- 2.40 to 0.92]	1.07 [- 1.32 to 3.45] <i>p</i> = 0.3783	0.92 [- 0.71 to 2.56]	- 1.02 [- 2.48 to 0.44]	1.95 [- 0.17 to 4.06] <i>p</i> = 0.0709	1.82 [- 0.70 to 4.34]	- 1.45 [- 3.66 to 0.76]	3.27 [- 0.03 to 6.57] <i>p</i> = 0.0523
Patient's QOL caregiver-reported	2. tot Zarit: [20; 40]	1.31 [- 0.09 to 2.70]	- 0.34 [- 1.72 to 1.03]	1.65 [- 0.31 to 3.61] <i>p</i> = 0.0985	0.21 [- 0.99 to 1.41]	- 0.61 [- 1.81 to 0.60]	0.82 [- 0.88 to 2.51] <i>p</i> = 0.3438	- 1.44 [- 3.06 to 0.19]	- 1.00 [- 2.75 to 0.75]	- 0.44 [- 2.83 to 1.95] <i>p</i> = 0.7185
Patient's QOL caregiver-reported	3. tot Zarit: ≤ 20	0.45 [- 1.10 to 2.00]	2.00 [0.17 to 3.84]	- 1.55 [- 3.88 to 0.78] <i>p</i> = 0.1898	- 0.20 [- 1.61 to 1.20]	1.58 [0.00 to 3.16]	- 1.78 [- 3.81 to 0.24] <i>p</i> = 0.0835	- 1.18 [- 3.17 to 0.80]	0.94 [- 1.24 to 3.13]	- 2.13 [- 5.01 to 0.76] <i>p</i> = 0.1468
Patient's QOL caregiver-reported	4. tot Zarit: > 40 vs ≤ 20			2.62 [- 0.71 to 5.95] <i>p</i> = 0.1226			3.73 [0.80 to 6.66] <b><i>p</i> = 0.0129*</b>			5.40 [1.01 to 9.79] <b><i>p</i> = 0.0163*</b>
Patient's QOL caregiver-reported	5. tot Zarit: [20; 40] vs ≤ 20			3.20 [0.16 to 6.24] <b><i>p</i> = 0.0390*</b>			2.60 [- 0.03 to 5.23] <i>p</i> = 0.0530			1.69 [- 2.05 to 5.43] <i>p</i> = 0.3719
Patient's QOL caregiver-reported	1. tot MMS: ≤ 15	1.33 [- 0.36 to 3.02]	0.14 [- 1.44 to 1.72]	1.19 [- 1.12 to 3.50] <i>p</i> = 0.3112	0.60 [- 0.94 to 2.14]	- 0.25 [- 1.60 to 1.11]	0.85 [- 1.21 to 2.90] <i>p</i> = 0.4158	- 0.49 [- 2.78 to 1.80]	- 0.83 [- 2.86 to 1.21]	0.33 [- 2.73 to 3.40] <i>p</i> = 0.8296
Patient's QOL caregiver-reported	2. tot MMS: [15; 20]	1.08 [- 0.34 to 2.51]	0.36 [- 1.04 to 1.75]	0.73 [- 1.26 to 2.72] <i>p</i> = 0.4713	0.59 [- 0.67 to 1.84]	- 0.05 [- 1.28 to 1.18]	0.63 [- 1.12 to 2.39] <i>p</i> = 0.4781	- 0.16 [- 1.96 to 1.64]	- 0.65 [- 2.44 to 1.14]	0.49 [- 2.05 to 3.02] <i>p</i> = 0.7059
Patient's QOL caregiver-reported	3. tot MMS: > 20	- 0.08 [- 1.62 to 1.47]	- 0.49 [- 2.39 to 1.41]	0.41 [- 2.04 to 2.86] <i>p</i> = 0.7413	- 0.72 [- 2.07 to 0.63]	- 0.33 [- 2.02 to 1.37]	- 0.39 [- 2.56 to 1.77] <i>p</i> = 0.7198	- 1.68 [- 3.62 to 0.25]	- 0.08 [- 2.59 to 2.43]	- 1.60 [- 4.77 to 1.57] <i>p</i> = 0.3190
Patient's QOL caregiver-reported	4. tot MMS: ≤ 15 vs > 20			0.78 [- 2.62 to 4.18] <i>p</i> = 0.6518			1.24 [- 1.77 to 4.26] <i>p</i> = 0.4167			1.94 [- 2.49 to 6.36] <i>p</i> = 0.3882
Patient's QOL caregiver-reported	5. tot MMS: [15; 20] vs > 20			0.32 [- 2.86 to 3.49] <i>p</i> = 0.8435			1.03 [- 1.78 to 3.83] <i>p</i> = 0.4710			2.09 [- 1.98 to 6.16] <i>p</i> = 0.3123
Self-reported QOL	1. tot Zarit: > 40	0.56 [- 1.76 to 2.88]	- 4.13 [- 6.60 to - 1.66]	4.69 [1.30 to 8.08] <b><i>p</i> = 0.0069*</b>	1.33 [- 0.62 to 3.27]	- 2.99 [- 4.94 to - 1.03]	4.31 [1.54 to 7.08] <b><i>p</i> = 0.0026*</b>	2.47 [- 0.17 to 5.11]	- 1.27 [- 4.56 to 2.02]	3.74 [- 0.49 to 7.98] <i>p</i> = 0.0830
Self-reported QOL	2. tot Zarit: [20; 40]	1.13 [- 0.69 to 2.94]	0.52 [- 1.28 to 2.31]	0.61 [- 1.94 to 3.15] <i>p</i> = 0.6383	1.22 [- 0.24 to 2.68]	0.40 [- 1.10 to 1.90]	0.82 [- 1.26 to 2.90] <i>p</i> = 0.4368	1.37 [- 0.52 to 3.26]	0.23 [- 1.74 to 2.20]	1.14 [- 1.58 to 3.86] <i>p</i> = 0.4102
Self-reported QOL	3. tot Zarit: ≤ 20	0.42 [- 1.43 to 2.28]	- 0.66 [- 2.76 to 1.44]	1.08 [- 1.70 to 3.86] <i>p</i> = 0.4428	0.51 [- 1.02 to 2.05]	- 0.56 [- 2.32 to 1.20]	1.08 [- 1.24 to 3.39] <i>p</i> = 0.3580	0.64 [- 1.35 to 2.64]	- 0.42 [- 2.73 to 1.89]	1.06 [- 1.97 to 4.10] <i>p</i> = 0.4908
Self-	4. tot			3.61 [- 0.77 to			3.24 [- 0.36 to			2.68 [- 2.51 to



**Table 4** Patient's QOL caregiver-reported and self-reported in subgroup analysis of the THERAD study (results from linear mixed models in modified intention-to-treat population). <sup>1</sup>Mean (95%CI): estimated with the mean values at baseline (Continued)

Outcome	Subgroup	Estimated change from baseline mean <sup>1</sup> (95%CI)		Estimated differences in change from baseline mean (95%CI)	Estimated change from baseline mean <sup>1</sup> (95%CI)		Estimated differences in change from baseline mean (95%CI)	Estimated change from baseline mean <sup>1</sup> (95%CI)		Estimated differences in change from baseline mean (95%CI)
		Intervention	Control	Intervention vs Control	Intervention	Control	Intervention vs Control	Intervention	Control	Intervention vs Control
		M2-M0			M6-M0			M12-M0		
reported QOL	Zarit: > 40 vs ≤ 20			7.99] p = 0.1058			6.83] p = 0.0769			7.86] p = 0.3101
Self-reported QOL	5. tot Zarit: [20; 40] vs ≤ 20			- 0.48 [- 4.24 to 3.29] p = 0.8030			- 0.26 [- 3.36 to 2.85] p = 0.8705			0.08 [- 3.99 to 4.14] p = 0.9706
Self-reported QOL	1. tot MMS: ≤ 15	1.17 [- 1.33 to 3.67]	- 1.30 [- 4.10 to 1.49]	2.47 [- 1.27 to 6.22] p = 0.1947	1.52 [- 0.54 to 3.58]	- 0.60 [- 3.05 to 1.84]	2.12 [- 1.07 to 5.32] p = 0.1910	2.05 [- 0.79 to 4.89]	0.44 [- 3.82 to 4.71]	1.61 [- 3.52 to 6.74] p = 0.5381
Self-reported QOL	2. tot MMS: [15; 20]	1.65 [- 0.19 to 3.48]	- 1.06 [- 2.78 to 0.67]	2.70 [0.18 to 5.23] <b>p = 0.0360*</b>	1.63 [0.12 to 3.13]	- 0.92 [- 2.34 to 0.49]	2.55 [0.47 to 4.63] <b>p = 0.0166*</b>	1.60 [- 0.30 to 3.49]	- 0.72 [- 2.57 to 1.13]	2.32 [- 0.34 to 4.97] p = 0.0872
Self-reported QOL	3. tot MMS: > 20	- 0.41 [- 2.22 to 1.40]	- 0.69 [- 2.80 to 1.42]	0.28 [- 2.50 to 3.06] p = 0.8432	0.04 [- 1.45 to 1.53]	- 0.55 [- 2.30 to 1.21]	0.59 [- 1.72 to 2.89] p = 0.6140	0.73 [- 1.26 to 2.72]	- 0.33 [- 2.69 to 2.04]	1.05 [- 2.04 to 4.15] p = 0.5036
Self-reported QOL	4. tot MMS: ≤ 15 vs > 20			2.19 [- 2.48 to 6.86] p = 0.3556			1.54 [- 2.42 to 5.49] p = 0.4434			0.55 [- 5.46 to 6.57] p = 0.8563
Self-reported QOL	5. tot MMS: [15; 20] vs > 20			2.43 [- 1.32 to 6.17] p = 0.2029			1.96 [- 1.12 to 5.04] p = 0.2097			1.26 [- 2.79 to 5.31] p = 0.5394

trial, we observed a number of issues between spouse and child caregivers that are known to be different [60]. We noted that an intervention such as ours designed to provide knowledge and skills could be more effective for spouses than child caregivers (the latter may benefit from interventions designed to alleviate the mental load and burden), as suggested in the literature [9]. It should be noted that the programme was of short duration and the intensity was quite low, while TPE is a continuous process that should be continued and adjusted to the disease course and patient lifestyle. However, previous studies assessing interventions of longer durations (3–12 months) were negative [18, 19].

Another interpretation of our contrasting results is possible since self-reported patients' QOL was significantly increased by TPE. Indeed, we cannot exclude that the intervention may have had a positive effect on the patient that was not perceived by his or her caregiver. We hypothesize that the self-rated QOL is closer to reality in the THERAD population. Indeed, the positive significant effect on self-reported QOL at 2 months and 6 months does not remain at 12 months, whereas self-reported QOL is stable in the literature [50, 53] in this

specific population of patients between mild and moderately severe AD, suggesting a possible early and time-limited effect. This stability described in the literature [44] has been attributed to the patient's reduced abilities to estimate any change on a scale [50, 53] and, for some authors, to the conceptual nature of certain items (self-esteem) not being understood and being responsible for the missing data beyond the mild stages. Moreover, a decline in the patient's QOL during the mild stages is related to cognitive impairment [50, 58, 59], as previously note, on which educational interventions have not demonstrated any impact [19]. Last, our subgroup analyses reported an increased intervention effect in the subgroup of moderately impaired patients, with an MMSE score of 15–20.

As mentioned, many reasons can explain this difference between proxy-reported and self-reported patient QOL. First, most of the included patients were cared for by their child, which has been reported to be associated with a worse QOL than those cared for by their spouses [45, 50]. Then, in THERAD, factors that negatively influence proxy reporting, e.g. burden [52, 55], were present, with 70% of caregivers having a moderate or high

burden ZBI score > 20 (mean = 30.9)). However, burden is not alleviated by the intervention (it should be mentioned that our intervention was designed to improve caregivers' knowledge, which is known to enhance patient QOL [61], and not to lessen the caregiver's burden, which introduces discrepancies in QOL assessment [52]). We did not specifically provide formal psychological support. Subgroup analyses showed an improvement in caregiver-reported patient QOL among the most exhausted caregivers, particularly at M12, without, surprisingly, any reduced burden, suggesting a potential effect among exhausted caregivers [52].

### Limitations

From a methodological point of view, THERAD has several *limitations*. The recruitment setting (ambulatory units) induces a selection bias because of a "restraint" profile of AD patients (severity, autonomy, etc.) and negatively influences the generalizability of the results. However, the randomization secondarily limits this phenomenon. The monocentric design of the study is also a factor limiting generalizability of the results.

Then, as suggested by the improvement in the patients' QOL in both groups, which is not common [50, 53], we probably provided a certain level of unintentional support in the control group despite our effort to limit this bias by designing a real "attention control group". We can imagine our results would have been positive for proxy-rated QOL or more significant for self-rated QOL if we did not pay any attention to the control group (but in this case, it would have been difficult to disentangle attention from the intervention effect). Moreover, even if we tried to offer purely educational information, "informal psychological support" may have occurred during coffee breaks when caregivers shared their caregiving experiences with their counterparts.

Regarding the assessment of the intervention effect, a scale of knowledge [8] or a sense of competence [62] could have been used instead of QOL, despite often previously studied, because embracing all of the dimensions of one's QOL in a formalized, reproducible but tailored format [28] was perhaps too ambitious. However, it seemed reachable in the existing literature at the time we designed the trial. Moreover, some reviews, conducted in other chronic conditions, showed that improving the caregiver's knowledge does not necessarily lead to a change in the way help and care are provided [63].

Last, joint sessions (helpful with regard to communication skills and social abilities) would have been of interest. They will be implemented in our future TPE programme.

However, THERAD presented *several strengths*.

First, the methodological choice of a randomized controlled trial with an attention control group in such an intervention seems robust. We performed intention-to-treat analysis and per-protocol analysis to approach the theoretical effect of our intervention, and we need to emphasize that they produced comparable conclusions. The compliance was good (defined as at least 3 group sessions and the two individual sessions), and in such an educational intervention, especially with a condensed content and short duration, missing one single session was considered as missing a significant "dose" of the intervention.

Then, we used a patient-centred, clinically meaningful, relevant outcome, QOL, rather than an intermediate outcome, such as a process indicator (coping, self-efficacy), thus avoiding previously studied outcomes (burden or caregiver's knowledge and sense of competence [8]).

The patient was fully included in the educational part. We consider our dyadic approach both in the intervention (inclusion of patients in the educational programme) and evaluation (the two perspectives) to be a strength.

As a considerable strength, such approaches will help in the fight against stereotypes [46] and encourage social inclusion.

Additional studies targeting a subpopulation of caregivers (spouse vs. child, male caregivers vs. female caregivers) and also AD patients (severity of cognitive impairment and BPSD) are necessary using the methodology of an RCT with an attention control group to both limit bias and apprehend the wealth of the two members of the dyad point of view.

### Conclusion

THERAD introduces a double perspective, by proxy and self-reporting, in the assessment of an educational intervention targeting the dyad in AD. Our contrasting results on the patient's QOL underline the challenging issue of measuring the AD patients' QOL due to documented bias and the need to find a robust methodological approach. THERAD also suggests the need to design educational interventions targeting subpopulations of caregivers (spouse vs. child, male caregivers vs. female caregivers) and also patients (by the severity of cognitive impairment and BPSD). More generally, attention paid to the AD patient's point of view, introduced into dyadic approaches, is fundamental with social participation and "inclusion" being part of "living well with dementia" [46].

### Abbreviations

AD: Alzheimer's disease; ADL: Activities of daily living; BPSD: Behavioural and psychological symptoms of dementia; CGA: Comprehensive geriatric assessment; GDS: Geriatric Depression Scale; IADL: Instrumental activities of

daily living; ITT: Intention-to-treat analysis; MMSE: Mini-Mental Score Examination; M0: Baseline visit; M2: 2nd month visit; M6: 6th month visit; M12: 12th month visit; NHP: Nottingham Health Profile; NPI: NeuroPsychiatric Inventory; QOL-AD: Logsdon Quality of Life in Alzheimer's disease; TPE: Therapeutic Patient Education; TUH: Toulouse University Hospital; ZBI: Zarit Burden Interview

### Acknowledgements

The pluriprofessional team of the study: Audrey Zuera, Marie-Pierre Bautreit and Corine Bonnafous in particular. French DGOS of Ministry of Health for Funding. Toulouse University Hospital research and innovation team: Marie-Elise Llaou and Fatiha Boudouh-Ponsard. All participants (patients and caregivers). Anne-Laure Fourrier for help in translation. The Mederic Alzheimer Foundation for research scholarship.

### Authors' contributions

HV was responsible for the concept of the study, data collection and trial monitoring as the principal investigator, and writer of the manuscript. CC was responsible for data analysis and revision of the manuscript. ED was responsible for acquisition of subjects and collection of data. AP was responsible for acquisition of subjects and collection of data. MS was responsible for revision of the manuscript. VG was responsible for the methodological design of the study, data analysis and revision of the manuscript. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

### Funding

This study was funded by the French Ministry of Health (DGOS) (Grant PREQHOS 2011: Afssaps: 2012-A00301–42). The author received a national research scholarship (PhD 2018) from the Mederic Alzheimer Foundation (financial support for communication and dissemination of results once the study was completed).

### Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Declarations

#### Ethics approval and consent to participate

The study protocol was approved by French agencies belonging to the French Ministry of Health (CNIL and ANSM (2012-A00301–42)). The ethics committee of the "Comité de protection des personnes (CPP) South-West of France approved the study.

#### Consent for publication

"Not applicable" in this section.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests in this section.

#### Author details

<sup>1</sup>Geriatric Department, Toulouse University Hospital, Hopital La Grave- Cité de la Santé Place Lange TSA 60 033, 31059 Toulouse Cedex 9, France. <sup>2</sup>Inserm UMR 1295: Center for Research in Population Health (CERPOP) - Department of Epidemiology and Public Health, University of Toulouse, II F-31073, 37, allées Jules Guesde, 31073 Toulouse cedex, France.

Received: 2 June 2021 Accepted: 30 August 2021

Published online: 12 September 2021

### References

- Korsnes MS, Winkler AS. Global, regional, and national burden of dementia, 1990–2016: Predictions need local calibration. *Neurology*. 2020;94(16):718–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009301>.
- Bouati N, Sagne A, Hunsicker M, Gavazzi G, Couturier P. Exhaustion of family caregivers: a masked domestic crisis? A psychodynamic and systemic approach. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2016;14(1):67–76. <https://doi.org/10.1684/pnv.2016.0585>.
- Cheng S-T. Dementia caregiver burden: a research update and critical analysis. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(9):64. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0818-2>.
- Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, Hu JH, Ewing B, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;306(12):1359–69. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1360>.
- Brodsky H, Green A, Koschera A. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(5):657–64. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0579.2003.00210.x>.
- Tompkins SA, Bell PA. Examination of a psychoeducational intervention and a respite grant in relieving psychosocial stressors associated with being an Alzheimer's caregiver. *J Gerontol Soc Work*. 2009;52(2):89–104. <https://doi.org/10.1080/01634370802561877>.
- Martin-Carrasco M, Martín MF, Valero CP, Millán PR, García CI, Montalbán SR, et al. Effectiveness of a psychoeducational intervention program in the reduction of caregiver burden in Alzheimer's disease patients' caregivers. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(5):489–99. <https://doi.org/10.1002/gps.2142>.
- Tang S-H, Chio O-I, Chang L-H, Mao HF, Chen LH, Yip PK, et al. Caregiver active participation in psychoeducational intervention improved caregiving skills and competency. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18(5):750–7. <https://doi.org/10.1111/ggi.13246>.
- Smits CHM, de Lange J, Dröes R-M, Meiland F, Vernooij-Dassen M, Pot AM. Effects of combined intervention programmes for people with dementia living at home and their caregivers: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(12):1181–93. <https://doi.org/10.1002/gps.1805>.
- Livingston G, Manela M, O'Keeffe A, et al. Clinical effectiveness of the START (StrAtegies for RelaTives) psychological intervention for family carers and the effects on the cost of care for people with dementia: 6-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2020;216(1):35–42. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.160>.
- Lee M, Ryoo JH, Crowder J, Byon HD, Williams IC. A systematic review and meta-analysis on effective interventions for health-related quality of life among caregivers of people with dementia. *J Adv Nurs*. 2020;76(2):475–89. <https://doi.org/10.1111/jan.14262>.
- Devor M, Renvall M. An educational intervention to support caregivers of elders with dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2008;23(3):233–41. <https://doi.org/10.1177/1533317508315336>.
- Parker D, Mills S, Abbey J. Effectiveness of interventions that assist caregivers to support people with dementia living in the community: a systematic review. *Int J Evid Based Healthc*. 2008;6(2):137–72. <https://doi.org/10.1111/j.1744-1609.2008.00090.x>.
- Bessey LJ, Walaszek A. Management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(8):66. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1049-5>.
- Vandepitte S, Van Den Noortgate N, Putman K, Verhaeghe S, Faes K, Annemans L. Effectiveness of supporting informal caregivers of people with dementia: a systematic review of randomized and non-randomized controlled trials. *J Alzheimers Dis JAD*. 2016;52(3):929–65. <https://doi.org/10.3233/JAD-151011>.
- Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Levin B. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1996;276(21):1725–31. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540210033030>.
- Bruvik FK, Allore HG, Ranhoff AH, Engedal K. The effect of psychosocial support intervention on depression in patients with dementia and their family caregivers: an assessor-blinded randomized controlled trial. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2013;3(1):386–97. <https://doi.org/10.1159/000355912>.
- de Rotrou J, Cantegreil I, Fauconau V, Wenisch E, Chausson C, Jegou D, et al. Do patients diagnosed with Alzheimer's disease benefit from a psycho-educational programme for family caregivers? A randomised controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(8):833–42. <https://doi.org/10.1002/gps.2611>.
- Waldorff FB, Buss DV, Eckermann A, et al. Efficacy of psychosocial intervention in patients with mild Alzheimer's disease: the multicentre, rater blinded, randomised Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY). *BMJ*. 2012;345(jul17 1):e4693. <https://doi.org/10.1136/bmj.e4693>.
- Margat A, Gagnayre R, Lombrail P, de Andrade V, Azogui-Levy S. Health literacy and patient education interventions: a review. *Sante Publique Vandoeuvre--Nancy Fr*. 2017;29(6):811–20. <https://doi.org/10.3917/spub.176.0811>.

21. Oh ES, Rabins PV. Dementia. *Ann Intern Med*. 2019;171(5):ITC33–48. <https://doi.org/10.7326/AITC201909030>.
22. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;1:CD001117. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001117>.
23. Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi AM, Tynan AM, Antoniou T, Rourke S, et al. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD001442. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001442.pub2>.
24. Meng K, Seekatz B, Haug G, Mosler G, Schwaab B, Worringer U, et al. Evaluation of a standardized patient education program for inpatient cardiac rehabilitation: impact on illness knowledge and self-management behaviors up to 1 year. *Health Educ Res*. 2014;29(2):235–46. <https://doi.org/10.1093/her/cyt107>.
25. Piersol CV, Canton K, Connor SE, Giller I, Lipman S, Sager S. Effectiveness of interventions for caregivers of people with Alzheimer's disease and related major neurocognitive disorders: a systematic review. *Am J Occup Ther Off Publ Am Occup Ther Assoc*. 2017;71(5):7105180020p1–7105180020p10. <https://doi.org/10.5014/ajot.2017.027581>.
26. Williams KW, Word C, Streck MR, Titus MO. Parental education on asthma severity in the emergency department and primary care follow-up rates. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013;52(7):612–9. <https://doi.org/10.1177/0009922813479163>.
27. Shimodera S, Furukawa TA, Mino Y, Shimazu K, Nishida A, Inoue S. Cost-effectiveness of family psychoeducation to prevent relapse in major depression: results from a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2012;12(1):40. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-40>.
28. Moon H, Adams KB. The effectiveness of dyadic interventions for people with dementia and their caregivers. *Dement Lond Engl*. 2013;12(6):821–39. <https://doi.org/10.1177/1471301212447026>.
29. Villars H, Gardette V, Perrin A, Hein C, Elmalek S, de Peretti E, et al. Study protocol: randomised controlled trial to evaluate the impact of an educational programme on Alzheimer's disease patients' quality of life. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(5-8):66. <https://doi.org/10.1186/s13195-014-0066-1>.
30. 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(3):189–98. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
31. Nourhashemi F, Andrieu S, Gillette-Guyonnet S, Giraudeau B, Cantet C, Coley N, et al. Effectiveness of a specific care plan in patients with Alzheimer's disease: cluster randomised trial (PLASA study). *BMJ*. 2010;340(jun03 1):c2466. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2466>.
32. Teri L, McCurry SM, Logsdon R, Gibbons LE. Training community consultants to help family members improve dementia care: a randomized controlled trial. *Gerontologist*. 2005;45(6):802–11. <https://doi.org/10.1093/geront/45.6.802>.
33. Villars H, Dupuy C, Perrin A, Vellas B, Nourhashemi F. Impact of a therapeutic educational program on quality of life in Alzheimer's disease: results of a pilot study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2015;43(1):167–76. <https://doi.org/10.3233/JAD-141179>.
34. Bruttomesso D, Gagnayre R, Leclercq D, Crazzolaro D, Busata E, d'Ivernois JF, et al. The use of degrees of certainty to evaluate knowledge. *Patient Educ Couns*. 2003;51(1):29–37. [https://doi.org/10.1016/s0738-3991\(02\)00226-4](https://doi.org/10.1016/s0738-3991(02)00226-4).
35. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med*. 2002;64(3):510–9. <https://doi.org/10.1097/00006842-200205000-00016>.
36. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):2308–14. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.12.2308>.
37. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist*. 1970;10(1):20–30. [https://doi.org/10.1093/geront/10.1\\_part\\_1.20](https://doi.org/10.1093/geront/10.1_part_1.20).
38. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179–86. [https://doi.org/10.1093/geront/9.3\\_Part\\_1.179](https://doi.org/10.1093/geront/9.3_Part_1.179).
39. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist*. 1980;20(6):649–55. <https://doi.org/10.1093/geront/20.6.649>.
40. Boyer F, Novella J-L, Morrone I, Jolly D, Blanchard F. Agreement between dementia patient report and proxy reports using the Nottingham Health Profile. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(11):1026–34. <https://doi.org/10.1002/gps.1191>.
41. Barbe C, Jolly D, Morrone I, Wolak-Thierry A, Dramé M, Novella JL, et al. Factors associated with quality of life in patients with Alzheimer's disease. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):159. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0855-7>.
42. Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F. Development and contribution to the validation of a brief French version of the Yesavage Geriatric Depression Scale. *L'Encephale*. 1997;23(2):91–9.
43. Twisk J, Bosman L, Hoekstra T, Rijnhart J, Welten M, Heymans M. Different ways to estimate treatment effects in randomised controlled trials. *Contemporary Clinical Trials Communications*. 2018;10:80–5.
44. Trigg R, Jones RW, Knapp M, King D, Lacey LA. DAD-2 Investigator Groups. The relationship between changes in quality of life outcomes and progression of Alzheimer's disease: results from the dependence in AD in England 2 longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30(4):400–8. <https://doi.org/10.1002/gps.4150>.
45. Schumann C, Alexopoulos P, Perneczky R. Determinants of self- and carer-rated quality of life and caregiver burden in Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34(10):1378–85. <https://doi.org/10.1002/gps.5126>.
46. Morgan J. Living well with dementia. *Lancet Neurol*. 2018;17(4):306–7. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30424-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30424-6).
47. Schölzel-Dorenbos CJM, Ettema TP, Bos J, Boelens-van der Knoop E, Gerritsen DL, Hoogeveen F, et al. Evaluating the outcome of interventions on quality of life in dementia: selection of the appropriate scale. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(6):511–9. <https://doi.org/10.1002/gps.1719>.
48. Hurt CS, Banerjee S, Tunnard C, Whitehead D, Tsolaki M, Mecocci P, et al. Insight, cognition and quality of life in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(3):331–6. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.184598>.
49. Rabins PV, Black BS. Measuring quality of life in dementia: purposes, goals, challenges and progress. *Int Psychogeriatr*. 2007;19(3):401–7. <https://doi.org/10.1017/S1041610207004863>.
50. Conde-Sala JL, Garre-Olmo J, Turró-Garriga O, López-Pousa S, Vilalta-Franch J. Factors related to perceived quality of life in patients with Alzheimer's disease: the patient's perception compared with that of caregivers. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(6):585–94. <https://doi.org/10.1002/gps.2161>.
51. Missotten P, Dupuis G, Adam S. Dementia-specific quality of life instruments: a conceptual analysis. *Int Psychogeriatr*. 2016;28(8):1245–62. <https://doi.org/10.1017/S1041610216000417>.
52. Andrieu S, Coley N, Rolland Y, Cantet C, Arnaud C, Guyonnet S, et al. Assessing Alzheimer's disease patients' quality of life: discrepancies between patient and caregiver perspectives. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2016;12(4):427–37. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.09.003>.
53. Bosboom PR, Alfonso H, Almeida OP. Determining the predictors of change in quality of life self-ratings and carer-ratings for community-dwelling people with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013;27(4):363–71. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318293b5f8>.
54. Sands LP, Ferreira P, Stewart AL, Brod M, Yaffe K. What explains differences between dementia patients' and their caregivers' ratings of patients' quality of life? *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2004;12(3):272–80. <https://doi.org/10.1097/00019442-200405000-00006>.
55. Zucchella C, Bartolo M, Bernini S, Picascia M, Sinfiorani E. Quality of life in Alzheimer disease: a comparison of patients' and caregivers' points of view. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2015;29(1):50–4. <https://doi.org/10.1097/WAD.000000000000050>.
56. Sousa MFB, Santos RL, Arcoverde C, Simões P, Belfort T, Adler I, et al. Quality of life in dementia: the role of non-cognitive factors in the ratings of people with dementia and family caregivers. *Int Psychogeriatr*. 2013;25(7):1097–105. <https://doi.org/10.1017/S1041610213000410>.
57. Zhao H, Novella J-L, Dramé M, Mahmoudi R, Barbe C, di Pollina L, et al. Factors associated with caregivers' underestimation of quality of life in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(1):11–7. <https://doi.org/10.1159/000333070>.
58. Jing W, Willis R, Feng Z. Factors influencing quality of life of elderly people with dementia and care implications: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;66:23–41. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.04.009>.
59. Thorgrimsen L, Selwood A, Spector A, Royan L, de Madariaga Lopez M, Woods RT, et al. Whose quality of life is it anyway? The validity and reliability of the Quality of Life-Alzheimer's Disease (QoL-AD) scale. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003;17(4):201–8. <https://doi.org/10.1097/00002093-200310000-00002>.

60. Chappell NL, Dujela C, Smith A. Spouse and adult child differences in caregiving burden. *Can J Aging Rev Can Vieil.* 2014;33(4):462–72. <https://doi.org/10.1017/S0714980814000336>.
61. Ying J, Wang Y, Zhang M, Wang S, Shi Y, Li H, et al. Effect of multicomponent interventions on competence of family caregivers of people with dementia: a systematic review. *J Clin Nurs.* 2018;27(9-10):1744–58. <https://doi.org/10.1111/jocn.14326>.
62. Vernooij-Dassen M, Kurz X, Scuvee-Moreau J, Dresse A. The measurement of sense of competence in caregivers of patients with dementia. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2003;51(2):227–35.
63. Li T, Wu HM, Wang F, Huang CQ, Yang M, Dong BR, et al. Education programmes for people with diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;6:CD007374. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007374.pub2>.

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:**

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

**At BMC, research is always in progress.**

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



## **B Impact de l'ETP sur l'aidant (fardeau et qualité de vie)**

### **Liste des publications :**

Villars H, Cantet C, Deperetti E, Perrin A, Soto-Martin ME, Gardette V. [Impact of an educational programme on Alzheimer's disease patients' quality of life: results of the randomized controlled trial THERAD](#). *Alzheimers Res Ther*. 2021 Sep 12;13(1):152. PMID: 34511121). (**article 1**)

### **Abstract**

**Introduction** Les interventions éducatives ont montré leur efficacité dans la littérature sur le fardeau de l'aidant et la qualité de vie de l'aidant. Nous avons choisi ces critères secondaires de jugement de l'efficacité de l'intervention d'ETP de THERAD, évalués à 6 mois. Il était d'autre part connu qu'un fardeau élevé de l'aidant et/ou une qualité de vie altérée pouvaient constituer un biais d'évaluation de la qualité de vie du patient par l'aidant (l'aidant la sous-estimant).

**Objectifs :** Evaluer l'impact de l'intervention d'ETP sur la qualité de vie de l'aidant et son sentiment de fardeau à 6 mois (critères de jugement secondaires)

**Méthodes :** Nous avons analysé ces critères de jugements secondaires (qualité de vie de l'aidant sur l'échelle NHP<sup>186</sup> et le fardeau sur l'échelle de Zarit<sup>67</sup> dans la population en MITT et en per protocole. Nous avons également fait une analyse en sous-groupe sur le critère de jugement principal (QOL patient heteroevaluée), sur la QdV patient autoévaluée, la qualité de vie de l'aidant (NHP) son fardeau, les troubles du comportement du patient selon le genre de l'aidant (homme/femme), puis le lieu de vie de l'aidant (domicile avec patient ou autre domicile), le fait que l'aidant soit unique, le statut de conjoint ou d'enfant. Il n'est pas apparu utile de faire une analyse en sous-groupe supplémentaire portant sur l'âge car l'analyse selon le statut de l'aidant est très corrélée à l'âge de l'aidant (dans notre population les aidants « conjoints » ont >65 ans (sauf n=5) et la majorité des aidants « enfants » ont <65 ans (sauf n=10).)

**Résultats :** Les caractéristiques de la population sont décrites dans la partie précédente. Nous ne retrouvons pas d'impact de l'ETP sur la qualité de vie ni sur le sentiment de fardeau de l'aidant. Dans les analyses en sous-groupe, nous avons observé un effet significatif d'intervention sur la QdV du patient évalué par l'aidant à 6 et 12 mois dans le sous-groupes des sujets à fardeau élevé > 40 (comparé au fardeau léger ≤ 20) ( $p = 0.0129$  and  $p = 0.0163$ , respectivement). Nous avons observé un effet significatif de intervention sur la QdV du patient évaluée par l'aidant -à 2 mois ( $p = 0.0390$ ) dans le sous-groupe des sujets à fardeau modéré 20–40 (comparé au fardeau léger ≤ 20). Nous n'avons pas observé de différence dans la QdV du patient autoévaluée selon le niveau de fardeau de

l'aidant (tableau analyse en sous groupe article 1). Nous n'avons pas observé de différence sur la qualité de vie de l'aidant (NHP) selon les sous-groupes d'intérêt.

**Discussion :** Les sujets dont le fardeau est le plus élevé estiment la qualité de vie du patient comme étant significativement améliorée à l'issue de l'intervention, comme le font d'ailleurs les patients eux-mêmes (article 1). Le fardeau des aidants n'est cependant pas allégé par l'intervention. L'intervention de THERAD n'était pas spécifiquement conçue pour alléger le fardeau de l'aidant, mais pour lui permettre d'acquérir connaissances et compétences nécessaires visant à adapter son comportement auprès du patient. Il donc est possible que ce résultat reflète le biais d'évaluation déjà connu dans la littérature, cependant, il est également envisageable que ce type d'intervention soit pertinent chez les sujets dont le fardeau est élevé.

**Conclusion :** Nos résultats suggèrent le sous-groupe des aidants les plus épuisés (fardeau le plus élevé) en tant que cible de futures interventions. Dans les dyades dont l'aidant est le plus épuisé, ce type d'intervention permettrait d'améliorer significativement la qualité de vie du patient qu'elle soit auto ou hétéroévaluée. De futurs essais sont nécessaires pour tester cette hypothèse.

**Publication : Tableau 4 article 1**

**able 4** Pa n QOL caregiver-repor ed and If-r por d in subgroup analysis of h T ERAD udy (r ults from linear mx d mod l n mod fed intent on-to-treat popula on). <sup>1</sup>M an (95%CI): estimated with h m an value at bas l ne

Outcome	Subgroup	Estimated change from baseline mean <sup>1</sup> (95%CI)		Estimated differences in change from baseline mean (95%CI)	Estimated change from baseline mean <sup>1</sup> (95%CI)		Estimated differences in change from baseline mean (95%CI)	Estimated change from baseline mean <sup>1</sup> (95%CI)		Estimated differences in change from baseline mean (95%CI)
		Intervention	Control	Intervention vs Control	Intervention	Control	Intervention vs Control	Intervention	Control	Intervention vs Control
Pa n QOL car g v r r por d	1. o Zar : > 40	0.33 [- 1.48 to 2.14]	- 0.74 [- 2.40 to 0.92]	1.07 [- 1.32 to 3.45] <i>p</i> = 0.3783	0.92 [- 0.71 to 2.56]	- 1.02 [- 2.48 to 0.44]	1.95 [- 0.17 to 4.06] <i>p</i> = 0.0709	1.82 [- 0.70 to 4.34]	- 1.45 [- 3.66 to 0.76]	3.27 [- 0.03 to 6.57] <i>p</i> = 0.0523
	2. o Zar : [20; 40]	1.31 [- 0.09 to 2.70]	- 0.34 [- 1.72 to 1.03]	1.65 [- 0.31 to 3.61] <i>p</i> = 0.0985	0.21 [- 0.99 to 1.41]	- 0.61 [- 1.81 to 0.60]	0.82 [- 0.88 to 2.51] <i>p</i> = 0.3438	- 1.44 [- 3.06 to 0.19]	- 1.00 [- 2.75 to 0.75]	- 0.44 [- 2.83 to 1.95] <i>p</i> = 0.7185
Pa n QOL car g v r r por d	3. o Zar : ≤ 20	0.45 [- 1.10 to 2.00]	2.00 [0.17 to 3.84]	- 1.55 [- 3.88 to 0.78] <i>p</i> = 0.1898	- 0.20 [- 1.61 to 1.20]	1.58 [0.00 to 3.16]	- 1.78 [- 3.81 to 0.24] <i>p</i> = 0.0835	- 1.18 [- 3.17 to 0.80]	0.94 [- 1.24 to 3.13]	- 2.13 [- 5.01 to 0.76] <i>p</i> = 0.1468
	4. o Zar : > 40 v ≤ 20			2.62 [- 0.71 to 5.95] <i>p</i> = 0.1226			3.73 [0.80 to 6.66] <b><i>p</i> = 0.0129*</b>			5.40 [1.01 to 9.79] <b><i>p</i> = 0.0163*</b>
Pa n QOL car g v r r por d	5. o Zar : [20; 40] v ≤ 20			3.20 [0.16 to 6.24] <b><i>p</i> = 0.0390*</b>			2.60 [- 0.03 to 5.23] <i>p</i> = 0.0530			1.69 [- 2.05 to 5.43] <i>p</i> = 0.3719
Pa n QOL car g v r r por d	1. o MMS: ≤ 15	1.33 [- 0.36 to 3.02]	0.14 [- 1.44 to 1.72]	1.19 [- 1.12 to 3.50] <i>p</i> = 0.3112	0.60 [- 0.94 to 2.14]	- 0.25 [- 1.60 to 1.11]	0.85 [- 1.21 to 2.90] <i>p</i> = 0.4158	- 0.49 [- 2.78 to 1.80]	- 0.83 [- 2.86 to 1.21]	0.33 [- 2.73 to 3.40] <i>p</i> = 0.8296
	2. o MMS: [15; 20]	1.08 [- 0.34 to 2.51]	0.36 [- 1.04 to 1.75]	0.73 [- 1.26 to 2.72] <i>p</i> = 0.4713	0.59 [- 0.67 to 1.84]	- 0.05 [- 1.28 to 1.18]	0.63 [- 1.12 to 2.39] <i>p</i> = 0.4781	- 0.16 [- 1.96 to 1.64]	- 0.65 [- 2.44 to 1.14]	0.49 [- 2.05 to 3.02] <i>p</i> = 0.7059
Pa n QOL car g v r r por d	3. o MMS: > 20	- 0.08 [- 1.62 to 1.47]	- 0.49 [- 2.39 to 1.41]	0.41 [- 2.04 to 2.86] <i>p</i> = 0.7413	- 0.72 [- 2.07 to 0.63]	- 0.33 [- 2.02 to 1.37]	- 0.39 [- 2.56 to 1.77] <i>p</i> = 0.7198	- 1.68 [- 3.62 to 0.25]	- 0.08 [- 2.59 to 2.43]	- 1.60 [- 4.77 to 1.57] <i>p</i> = 0.3190
	4. o MMS: ≤ 15 v > 20			0.78 [- 2.62 to 4.18] <i>p</i> = 0.6518			1.24 [- 1.77 to 4.26] <i>p</i> = 0.4167			1.94 [- 2.49 to 6.36] <i>p</i> = 0.3882
Pa n QOL car g v r r por d	5. o MMS: [15; 20] v > 20			0.32 [- 2.86 to 3.49] <i>p</i> = 0.8435			1.03 [- 1.78 to 3.83] <i>p</i> = 0.4710			2.09 [- 1.98 to 6.16] <i>p</i> = 0.3123
S If-r por d QOL	1. o Zar : > 40	0.56 [- 1.76 to 2.88]	- 4.13 [- 6.60 to - 1.66]	4.69 [1.30 to 8.08] <b><i>p</i> = 0.0069*</b>	1.33 [- 0.62 to 3.27]	- 2.99 [- 4.94 to - 1.03]	4.31 [1.54 to 7.08] <b><i>p</i> = 0.0026*</b>	2.47 [- 0.17 to 5.11]	- 1.27 [- 4.56 to 2.02]	3.74 [- 0.49 to 7.98] <i>p</i> = 0.0830
	2. o Zar : [20; 40]	1.13 [- 0.69 to 2.94]	0.52 [- 1.28 to 2.31]	0.61 [- 1.94 to 3.15] <i>p</i> = 0.6383	1.22 [- 0.24 to 2.68]	0.40 [- 1.10 to 1.90]	0.82 [- 1.26 to 2.90] <i>p</i> = 0.4368	1.37 [- 0.52 to 3.26]	0.23 [- 1.74 to 2.20]	1.14 [- 1.58 to 3.86] <i>p</i> = 0.4102
S If-r por d QOL	3. o Zar : ≤ 20	0.42 [- 1.43 to 2.28]	- 0.66 [- 2.76 to 1.44]	1.08 [- 1.70 to 3.86] <i>p</i> = 0.4428	0.51 [- 1.02 to 2.05]	- 0.56 [- 2.32 to 1.20]	1.08 [- 1.24 to 3.39] <i>p</i> = 0.3580	0.64 [- 1.35 to 2.64]	- 0.42 [- 2.73 to 1.89]	1.06 [- 1.97 to 4.10] <i>p</i> = 0.4908
	4. o			3.61 [- 0.77 to 7.99] <i>p</i> = 0.0129*			3.24 [- 0.36 to 6.84] <i>p</i> = 0.0530			2.68 [- 2.51 to 7.87] <i>p</i> = 0.3719



**Table 4** Patient's QOL caregiver-reported and self-reported in subgroup analysis of the THERAD study (results from linear mixed models in modified intention-to-treat population). <sup>1</sup>Mean (95%CI): estimated with the mean values at baseline (*Continued*)

Outcome	Subgroup	Estimated change from baseline mean <sup>1</sup> (95%CI)		Estimated differences in change from baseline mean (95%CI)	Estimated change from baseline mean <sup>1</sup> (95%CI)		Estimated differences in change from baseline mean (95%CI)	Estimated change from baseline mean <sup>1</sup> (95%CI)		Estimated differences in change from baseline mean (95%CI)
		Intervention	Control	Intervention vs Control	Intervention	Control	Intervention vs Control	Intervention	Control	Intervention vs Control
		M2-M0			M6-M0			M12-M0		
reported QOL	Zarit: > 40 vs ≤ 20			7.99] <i>p</i> = 0.1058			6.83] <i>p</i> = 0.0769			7.86] <i>p</i> = 0.3101
Self-reported QOL	5. tot Zarit: [20; 40] vs ≤ 20			- 0.48 [- 4.24 to 3.29] <i>p</i> = 0.8030			- 0.26 [- 3.36 to 2.85] <i>p</i> = 0.8705			0.08 [- 3.99 to 4.14] <i>p</i> = 0.9706
Self-reported QOL	1. tot MMS: ≤ 15	1.17 [- 1.33 to 3.67]	- 1.30 [- 4.10 to 1.49]	2.47 [- 1.27 to 6.22] <i>p</i> = 0.1947	1.52 [- 0.54 to 3.58]	- 0.60 [- 3.05 to 1.84]	2.12 [- 1.07 to 5.32] <i>p</i> = 0.1910	2.05 [- 0.79 to 4.89]	0.44 [- 3.82 to 4.71]	1.61 [- 3.52 to 6.74] <i>p</i> = 0.5381
Self-reported QOL	2. tot MMS: [15; 20]	1.65 [- 0.19 to 3.48]	- 1.06 [- 2.78 to 0.67]	2.70 [0.18 to 5.23] <b><i>p</i> = 0.0360*</b>	1.63 [0.12 to 3.13]	- 0.92 [- 2.34 to 0.49]	2.55 [0.47 to 4.63] <b><i>p</i> = 0.0166*</b>	1.60 [- 0.30 to 3.49]	- 0.72 [- 2.57 to 1.13]	2.32 [- 0.34 to 4.97] <i>p</i> = 0.0872
Self-reported QOL	3. tot MMS: > 20	- 0.41 [- 2.22 to 1.40]	- 0.69 [- 2.80 to 1.42]	0.28 [- 2.50 to 3.06] <i>p</i> = 0.8432	0.04 [- 1.45 to 1.53]	- 0.55 [- 2.30 to 1.21]	0.59 [- 1.72 to 2.89] <i>p</i> = 0.6140	0.73 [- 1.26 to 2.72]	- 0.33 [- 2.69 to 2.04]	1.05 [- 2.04 to 4.15] <i>p</i> = 0.5036
Self-reported QOL	4. tot MMS: ≤ 15 vs > 20			2.19 [- 2.48 to 6.86] <i>p</i> = 0.3556			1.54 [- 2.42 to 5.49] <i>p</i> = 0.4434			0.55 [- 5.46 to 6.57] <i>p</i> = 0.8563
Self-reported QOL	5. tot MMS: [15; 20] vs > 20			2.43 [- 1.32 to 6.17] <i>p</i> = 0.2029			1.96 [- 1.12 to 5.04] <i>p</i> = 0.2097			1.26 [- 2.79 to 5.31] <i>p</i> = 0.5394

## C Identification de sous groupes d'aidants cibles, les aidants âgés

Villars H, Brunel B, Sourdet S **Characteristics of informal caregivers among 1711 older adults referred to a French Geriatric Frailty Clinic: descriptive and comparative study (article 2) en cours de soumission)**

### Abstract

**Introduction** En France 2.1 millions s'occupent d'un proche de plus de 65 ans en situation de dépendance. Parmi eux, les aidants âgés (de plus de 65 ans eux-mêmes) sont peu étudiés dans la littérature. Il est cependant connu que la relation d'aide fait courir un risque de « burn out » et « d'épuisement » face auquel l'âge constitue en lui-même un facteur de vulnérabilité. Pour mieux comprendre les éléments qui entrent en jeu dans le fardeau de l'aidant et sa qualité de vie, et qui peuvent influencer la décision du maintien à domicile ou de l'EHPAD, nous avons voulu caractériser les aidants âgés dans une population de sujets âgés, additionnellement à celle de THERAD.

**Objectifs:** Décrire les caractéristiques des aidants âgés dans une patientèle de personnes âgées de plus de 65 ans admises en hôpital de jour gériatrique et les comparer à celles des non aidants.

**Design:** Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, mono centrique descriptive d'une sous population d'aidants de plus de 65 ans adressés à l'hôpital de jour gériatrique d'évaluation des fragilités et de prévention de la dépendance (HJFPD) du CHU de Toulouse. Les données recueillies étaient celles d'un examen clinique et d'une évaluation gériatrique standardisée ainsi que du score de fragilité de Fried <sup>80</sup>

**Participants:** 153 aidants reçus en hospitalisation de jour et 1558 non aidants (parmi la patientèle totale de 1711 personnes âgées de plus de 65 ans) admises dans cette unité entre février 2016 et mai 2018.

**Résultats:** L'âge moyen des aidants et non aidants était comparable (82 ans) ainsi que le niveau de comorbidités. Les hommes étaient significativement plus représentés chez les aidants. Les aidants étaient plus autonomes (ADL 5.72 vs 5.39 (p<.001) et IADL 6.39 vs 5.24 (p<.001), avec de meilleures performances physiques, (bon score SPPB chez 52.29% vs. 33.1%, p=0.001), moins altérés cognitivement (MMSE 26.18 vs 23.58, p<.001), et avec un meilleur statut nutritionnel (69.93% vs. 55.73%, p=0.001). Nous avons retrouvé une plus importante consommation d'alcool chez les aidants que chez les non aidants (46.21% vs. 34.05%, p=0.001). Le niveau de fragilité gériatrique était le même dans les deux groupes (47.71% de sujets fragiles chez les aidants vs. 55.09% chez les non aidants p=0.223).

**Discussion :** Si le vieillissement est considéré par certains comme un facteur de vulnérabilité face à la charge inhérente au rôle d'aidant, les scores de fragilité sont comparables entre aidants et non aidants dans une patientèle ambulatoire de plus de 65 ans. Ils sont cependant élevés et plus élevés que dans la littérature <sup>202</sup>, car cette unité est dédiée aux patients à risque de fragilité identifiée en amont. Il n'est pas mis en évidence de fragilité supérieure chez les aidants, toutefois. Il est possible que le concept actuel de fragilité ne tienne pas suffisamment compte de la charge mentale ni de la douleur morale liée au rôle d'aidant <sup>224</sup>. Nous mettons en évidence une surreprésentation significative des hommes chez les individus se déclarant aidant, et une plus forte consommation d'alcool, déjà connue dans la littérature et qui peut être considérée par certains comme le témoin des difficultés morales de l'individu dans notre contexte socioculturel. Une analyse multivariée est en cours.

**Conclusion :** D'autres études seront nécessaires pour explorer la composante affective et émotionnelle du syndrome de fragilité gériatrique. Certaines stratégies de prévention, notamment par exemple du mésusage de l'alcool pourraient être envisagées chez les aidants. Une approche éducative pourrait avoir un intérêt dans ces interventions de prévention (éducation à la santé ou ETP). Des travaux sur les différences de genre, entre aidants hommes et femmes seraient également pertinents d'après nos résultats et la littérature récente sur le sujet <sup>225-227</sup>.

**Publication :**

## Characteristics of informal caregivers among 1711 older adults referred to a French Geriatric Frailty Clinic: descriptive and comparative study

Hélène Villars\*<sup>o</sup>(MD), Baptiste Brunel\*<sup>o</sup> (MD), Sandrine Sourdet\*<sup>o</sup>(MD PhD)

\*Geriatric Department, Toulouse University Hospital, France- Gérontopole Hôpital La Grave- Cité de la Santé Place Lange TSA 60 033, 31059 Toulouse Cedex 9 , France

<sup>o</sup> Inserm UMR 1295: Center for research in population health (CERPOP)- Department of Epidemiology and Public Health, Toulouse. University of Toulouse III F-31073, Toulouse, France 37, allées Jules Guesde - 31073 Toulouse Cedex

**Key words:** caregiver, frailty, older adult, male caregiving, gender

### Introduction

In France, 2.5 million elderly people regularly receive help from a loved one, due to the loss of autonomy, illness or age<sup>1 2 3</sup> Neurodegenerative pathologies are over-represented in this population of dependent older adults, with notably 70% of Alzheimer's disease and related disorders affected persons<sup>4</sup>. Moreover 4,5 millions of informal caregivers help a dependent old relative at home. Caregivers provide help in the Instrumental activities of daily living (IADL): laundry, shopping, mode of transportation, food preparation, housekeeping, medication, finances, telephone or even ADL (bathing, dressing, toileting, transferring, continence, and feeding). Assistance provided by informal caregivers is diverse and encompass moral support<sup>5</sup>. The caregiving relationship can generate a positive experience and bring satisfaction to the caregiver<sup>6</sup> ( strengthening skills, feeling of usefulness etc.) but it can also impact negatively caregiver's health as reported by 65% of them<sup>7</sup>. It is a source causes chronic stress<sup>8 9,10</sup> anxiety, sleep and mood disorders or burn-out<sup>11,12</sup>. The feeling of burden appears to be related to the frequency of dementia behavioral disorders<sup>13-15</sup>. Physiological, psychological and social consequences of the caregiver role have already been described in dementia caregivers<sup>16</sup>.

In France, 60% of these caregivers are women; more than a quarter are spouses, Among them 2.1 million are 65 years old and over<sup>7 17 18</sup> with an average age of 74 years old<sup>7</sup>. Caregivers' health is thus the cornerstone of home support for elderly dependent people, and a major public health concern<sup>19,20</sup>. Indeed negative impacts on the caregiver's health can lead to an undesired breakdown of the caregiving relationship. This "burden of dependency", for some authors, also threaten the sustainability of our western societies' health care system. "Ageing well" and "aging at home" being target of research and policies<sup>1 2 3 7 17</sup>.

The topic of caregivers' vulnerability, and obviously older caregivers, is a new field of research. Some authors have shown that, although they are self-reliant and cognitively efficient, they also are at risk of geriatric frailty syndrome<sup>21</sup>. The frailty of these "old caregivers" can be identified and taken care of<sup>22</sup>. The concept of frailty according to Fried<sup>23</sup> is based on phenotypes of aging identification (pre-frail, frail) partially reversible<sup>24</sup>. Physical frailty is associated with an increased risk of quality of life alterations<sup>25</sup>, falls<sup>26</sup>, disability, hospitalization, institutionalization and mortality<sup>27,28</sup>.

In our study, we studied a subpopulation of self-declared "caregiver" older adults (>65 years) admitted in an ambulatory unit called "Geriatric Frailty Clinic for Assessment of Frailty and Prevention of Disability"<sup>29</sup> at the Toulouse University Hospital . We hypothesized that the caregiving relationship could be an additional source of frailty, as a syndrome, above age, psychological, physical, and medical conditions. We investigated sociodemographic and medical characteristics of older subjects (65 years of age and over) assuming a caregiver role in their familial sphere, known as the "informal caregiver role", and self-reported as caregivers; these were compared with those of the "non-caregiving" population of the same age.

## Methods

### Study design:

A retrospective monocentric descriptive and analytical observational study was carried out in a population of patients aged 65 years or older, admitted in an ambulatory unit called "Geriatric Frailty Clinic for Assessment of Frailty and Prevention of Disability"<sup>29</sup> at the University Hospital Centre of Toulouse", some of which self-reported as an "informal caregiver". The medical record has been validated and approved by the French CNIL

### Population:

Our study population included all patients referred to the GFC for a first evaluation between January 22, 2016 and May 28, 2018, corresponding to a 28-month period. Patients were referred primarily by their general practitioner through the "Gerontopole Frailty Screening Tool"<sup>30</sup>, but could also be referred by other specialists or structures. We excluded all patients coming for re-evaluation and those participating in clinical trials. In total, 1,711 patients were included, of whom 153 self-reported caregivers (CGs), and 1558 non-caregivers (non-CGs).

### Outcomes:

Our judgment criteria included sociodemographic characteristics, Comprehensive Geriatric Assessment data<sup>31</sup>, including a cognitive assessment by the Mini Mental State Examination (MMSE), functional assessment by the Short Physical Performance Battery (SPPB), nutritional evaluation by the Body Mass Index and the Mini Nutritional Assessment (IMC and MNA), autonomy measurement by the Activities Daily Living and Instrumental Activities Daily Living (ADL and IADL) scales, and Fried's frailty criteria evaluation.

### Data collection:

Clinical examination was performed by a geriatrician. Standardized interviews and physical testing were performed over the day by various health professionals (nurses, dieticians, physiotherapists) in order to obtain the Comprehensive Geriatric Assessment. The status of "caregiver" was identified (self declared) and collected in the subject medical record. Data from previous admissions (co morbidities) were collected from the medical patient record.

### Statistical analysis:

Statistical analysis was carried out using Stata software<sup>®</sup> version 11 (*StataCorp LP, College station, Texas, USA*).

Qualitative variables were compared by the Chi<sup>2</sup> test, or by the Fischer's test for theoretical numbers below 5. Quantitative variables averages were compared by the Student's test. *P*-value threshold < 0.05 was required for statistical significance.

Values are presented as headcounts (percentages) for categorical variables and scores averages and their standard deviation for quantitative variables.

## Results

Of the 1,711 patients included, 153 (8.9%), declared themselves to be caregivers; 1558 were declared non-caregivers. Table 1 presents the compared characteristics of caregivers and non-caregivers older adults (**Table 1**)

The caregivers lived almost totally in the community (one lives in nursing home and another in a senior residence). There was no age difference. Both groups included more women than men. Caregivers and non-caregivers have a similar level of education, with the majority having a secondary level of education or higher. There was no difference in professional help deployed at home.

Medically, the two groups did not differ in the number of comorbidities. Smoking intoxication frequency was the same in both groups, with most being non-consumer patients.

Finally, Fried's criteria evaluation showed a similar frailty status between the two groups, with 47.71% of the caregivers being frail vs. 55.09% of the non-caregivers, 45.75% the caregivers being pre-frail vs. 39.35% of the non-caregivers and 6.54% of the caregivers being robust vs. 5.56% of the non-caregivers ( $p=0.223$ ).

Caregivers differed from non-caregivers in other characteristics. (**Table 1**).

The proportion of men was higher among CGs (43.14% vs. 32.64%,  $p=0.009$ ). Our caregivers were largely in a relationship (85.62%), while the majority of non-caregivers lived alone (65.23%,  $p<0.001$ ).

Although there is no difference in formal help at home, non-CGs benefited more from APA than CGs (27.19% vs. 19.46%,  $p=0.043$ ).

From a medical point of view, our caregivers were more self-reliant in ADL (ADL scores mean: 5.72 vs. 5.39) and IADL (IADL scores mean: 6.39 vs. 5.24,  $p<0.001$ ). They showed better results at the MNA, and therefore had a better nutritional status: 69.93% of CGs were outside of all undernutrition risk vs. 55.73% of non-CGs in the same case ( $p=0.001$ ). CGs functional performances were also better: a good score on the SPPB was found in 52.29% of CGs vs. 33.1% of non-CGs,  $p<0.001$ ). CGs had less cognitive impairment, with better performance at the MMSE (scores mean: 26.18 vs 23.57,  $p<0.001$ ).

Finally, alcohol consumption was reported by more CGs than non-CGs (46.21% vs. 34.05%,  $p=0.001$ ), without foreshadowing quantity and frequency of such drinks.

Patients characteristics	Global population <i>n</i> =1711 (100%)	Groups		<i>p</i> -value
		Non-caregivers <i>n</i> =1558 (100%)	Caregivers <i>n</i> =153 (100%)	
<b>Socio-demographics characteristics</b>				
<b>Sex gender</b>	<i>n</i> =1458			
Men	492 (33.74%)	426 (32.64%)	66 (43.14%)	<b>p=0.009</b>
Women	966 (66.26%)	879 (67.36%)	87 (56.86%)	
<b>Age (years)</b>	<i>n</i> =1434			
Mean (SD)	82.58 (6.53)	82.66 (6.59)	81.9 (6.01)	<i>p</i> =0.177
<b>Education</b>	<i>n</i> =1365			
No or primary school	528 (38.68%)	483 (39.4%)	45 (32.37%)	<i>p</i> =0.107
Middle school or more	837 (61.32%)	743 (60.6%)	94 (67.63%)	
<b>Marital status</b>	<i>n</i> =1453			
Widow, single, divorced	870 (59.88%)	848 (65.23%)	22 (14.38%)	<b>p&lt;0.001</b>
Married	583 (40.12%)	452 (34.77%)	131 (85.62%)	
<b>Living conditions</b>				
<b>Place of residence</b>	<i>n</i> =1441			
Living at home	1374 (95.35%)	1225 (94.97%)	149 (98.67%)	<i>p</i> =0.123
Senior residence	21 (1.46%)	20 (1.55%)	1 (0.66%)	
Elderly Home	31 (2.15%)	31 (2.40%)	0 (0.00%)	
Nursing home	15 (1.04%)	14 (1.09%)	1 (0.66%)	
<b>Living status</b>	<i>n</i> =1437			
Alone	700 (48.71%)	678 (52.72%)	22 (14.57%)	<b>p&lt;0.001</b>
Cohabitation	737 (51.29%)	608 (47.28%)	129 (85.43%)	
<b>Pre-existing home support</b>	<i>n</i> =1445			
Yes	1032 (71.42%)	926 (71.67%)	106 (69.26%)	<i>p</i> =0.536
No	413 (28.58%)	366 (28.33%)	47 (30.72%)	
<b>PAA *</b>	<i>n</i> =1396			
Yes	368 (26.36%)	339 (27.19%)	29 (19.46%)	<b>p=0.043</b>
No	1028 (73.64%)	908 (72.81%)	120 (80.54%)	
<b>Functional abilities</b>				
<b>ADL</b>	<i>n</i> =1453			
Mean (SD)	5.42 (0.90)	5.38 (0.93)	5.72 (0.41)	<b>p&lt;0.001</b>
<b>IADL</b>	<i>n</i> =1452			
Mean (SD)	5.36 (2.27)	5.24 (2.29)	6.39 (1.68)	<b>p&lt;0.001</b>
<b>Frailty repartition according to Fried's criteria</b>				
	<i>n</i> =1449			
Non-frail (robust, fit)	82 (5.66%)	72 (5.56%)	10 (6.54%)	<i>p</i> =0.223
Pre-frail	580 (40.03%)	510 (39.35%)	70 (45.75%)	
Frail	787 (54.31%)	714 (55.09%)	73 (47.71%)	
<b>Cognitive status</b>				
<b>MMSE</b>	<i>n</i> =1388			
Mean (SD)	23.85 (5.23)	23.58 (5.31)	26.18 (3.68)	<b>p&lt;0.001</b>
<b>Nutritional status</b>				

<b>MNA</b>	<i>n=1454</i>			
No undernutrition	832 (57.22%)	725 (55.73%)	107 (69.93%)	<b>p=0.001</b>
At risk of undernutrition	524 (36.04%)	481 (36.97%)	43 (28.10%)	
Undernutrition	98 (6.74%)	95 (7.30%)	3 (1.96%)	
<b>BMI</b>	<i>n=1458</i>			
Severe undernutrition	36 (2.47%)	33 (2.53%)	3 (1.96%)	<b>p=0.065</b>
Undernutrition	176 (12.07%)	148 (11.34%)	28 (18.30%)	
Normal / overweight	935 (64.13%)	839 (64.29%)	96 (62.75%)	
Obesity	311 (21.33%)	285 (21.84%)	26 (16.99%)	
<b>Physical performances</b>				
<b>SPPB score</b>	<i>n=1455</i>			
10 ≤ SPPB score ≤ 10	511 (35.12%)	431 (33.10%)	80 (52.29%)	<b>p&lt;0.001</b>
7 ≤ SPPB score ≤ 9	389 (26.74%)	346 (26.57%)	43 (28.10%)	
SPPB score < 7	555 (38.14%)	525 (40.32%)	30 (19.61%)	
<b>Comorbidities</b>				
<b>Number of comorbidities</b>	<i>n=1458</i>			
Mean (SD)	3.16 (1.98)	3.17 (1.97)	3.10 (2.11)	<b>p=0.699</b>
<b>Tobacco and alcohol intoxication</b>				
<b>Tobacco consumption</b>	<i>n=1371</i>			
Non consumer	968 (70.61%)	868 (70.80%)	100 (68.97%)	<b>p=0.801</b>
Former consumer	330 (24.07%)	292 (23.82%)	38 (26.21%)	
Consumer	73 (5.32%)	66 (5.38%)	7 (4.83%)	
<b>Alcohol consumption †</b>	<i>n=1358</i>			
Non consumer	839 (61.78%)	769 (63.40%)	70 (48.28%)	<b>p=0.001</b>
Former consumer	39 (2.87%)	31 (2.56%)	8 (5.52%)	
Consumer	480 (35.35%)	413 (34.05%)	67 (46.21%)	

\* Personalized Allowance for Autonomy. † Including beer, wine, and spirits.

**Table 1: Comparative analysis of caregivers and non-caregivers characteristics in older adults(>65 years) admitted in an ambulatory Geriatric Frailty Clinic(n=1711).**

## Discussion

In our population, 8.9% of participants declared that they were caregivers. In the French population, 16.7% of the 13.2 million subjects aged 65 and over<sup>32</sup> provide help and support to a loved one with a loss of autonomy<sup>18</sup>. First, the CG proportion in our population is lower and may have been underestimated because of a potential declarative classification bias. It is possible that some participants did not identify themselves as a caregiver, stating that being with their loved one is "natural", so they may not have considered this as caregiving. Also, our whole study population was not representative of the total population over 65 years of age, but only of subjects in this age group "screened at risk of frailty" by their general practitioner.

The large majority of our caregivers were married, and we can assume that the large majority of those married caregivers helped and support their own spouses. However, spouses represent only 27.3% of dependent elderly people's caregivers in the general population<sup>7</sup>, and 53% of caregivers in the REAL.FR cohort of 700 caregivers of elderly people with Alzheimer's disease<sup>33</sup>. The over-representation of spouse caregivers in our population can be explained by selection bias. Indeed, the recruitment to a GFC made "child caregivers" rare in our population due to age. However, they represent more than half of the general caregiver population<sup>7</sup>.

For the same reason, our caregiver age was also higher (mean age of 81.9 years) than that of spouse caregivers in the French population, who have an average age of 74 years<sup>7</sup>. As they were older, they could be more likely to be suspected of being frail by their general physician, who would then refer them to the GFC for specialized evaluation.



Women represent 59.5% of elderly caregivers in the general population<sup>7</sup>. The REAL.FR cohort included 60.1% of female caregivers. In our population, women were still in the majority, but were less represented (56.86%), because our CGs are mainly spouses. Indeed, it has been shown that the closer the relationship between the caregiver and the recipient is, the lower the gender disparity is<sup>7</sup>.

The average age of caregivers was not statistically different than that of non-caregivers. Men were more represented among caregivers. Women have higher levels of burden and depression, and lower levels of subjective well-being and physical health<sup>34</sup>. Gender differences in the care relationship variables are small in the literature. We can hypothesize that male caregivers (of their spouses) are more likely to be considered frail by the family physician than women, related to the fact that they express more difficulties linked to the care relationship. Women may be less likely inclined to share their daily difficulties with the doctor, eventually leading to greater moral suffering or burden.

Caregivers in our study lived alone much less often because they were more frequently reported to be in a relationship than non-CGs. This is consistent with the assumption that our CGs were helping a loved one who was their spouse, and that they were cohabiting. Unsurprisingly, CGs lived almost exclusively at home (98.67%), while 5% of non-CGs lived in an institution for the elderly.

Similarly, non-caregivers benefited more from PPA (personalized allowance for autonomy) (27.19% vs. 19.46%). However, there was no difference in professional help at home, which was accessed by the large majority of CGs (69.26%). This suggests that most professional aids deployed at home were probably allocated to the care recipient, rather than to the caregiver. This is reinforced by the fact that our caregivers were more cognitively efficient, less malnourished, and more self-reliant on the management of ADL and IADL. Similarly, they performed physically better on the SPPB, with 52.29% of CGs performing well compared to 33.10% of non-CGs, and only 19.61% of CGs performing poorly compared to 40.32% of non-CGs.

Our caregivers are frailer than older adults aged 65 years and above in the French population, with 47% of frail caregivers reported versus an estimated prevalence of frailty in France of 7%<sup>35,36</sup>. However, they were neither more nor less frail than the similarly aged non-caregiver population referred to GFC. They were less cognitively deficient, less malnourished, and more self-reliant, with better physical performance.

How can we explain that these older caregivers are not more robust than non-caregivers with better performance on the CGA?

There are two assumptions to explain this result. The first is that caregivers can be considered as frail because of their caregiver status but that the Fried's frailty concept may not totally grasp the "moral" component of geriatric frailty, probably covered by the item "fatigue". "Exhaustion", "Moral strain", "feeling of burden" "mental load" and real "burn out" are now well described in caregivers<sup>13,15</sup>. With adverse effects on the health of caregivers and associated with physical frailty<sup>8,9,11-16,37</sup> now being well described, aging could reduce resistance to overwork. In this way, caregiving status could "validate" a criterion of frailty, as well as the fatigue felt.

The second assumption is that the caregiving status is not a risk factor of frailty, as our results invite us to think, but further studies are needed to prove this. A comparison of older CGs and older non-caregivers in primary care could be helpful. Indeed, the recruitment into a GFC introduces a bias since subjects are addressed by their family physician with a "suspicion of frailty syndrome", to be assessed.

Further reflection on the absence of a moral component in Fried's criteria seems necessary. The latter seems to be insufficient to date to identify this moral fragility, which is inherent to caregivers.

Caregiver alcohol consumption can also may be reflect this moral suffering. Indeed, in a small sample, we have identified more alcohol users among caregivers, without any information on frequencies and quantities ingested and on possible risks induced by this consumption. The proportion of ex-consumers was also higher among CGs, which may raise the question of prior risky use, although we cannot be certain. These results are consistent with the literature, when potentially anxiolytic alcohol consumption is associated with psychotropic drug use<sup>38,39</sup>. Indeed, alcohol consumption promotes the brain inhibitory action of GABA-receptors, with anxiolytic, sedative and hypnotic effects. Further studies are still needed to support our hypothesis and to more specifically describe alcohol consumption in older caregivers (quantity, frequency, risky use identification, etc.). It would be interesting to study psychological morbidity (stress, burden, and depression) and psychotropic drugs or alcohol consumption in this population, in order to seek an association between moral suffering and the consumption of anxiolytics.

## Study limitations and strengths

Regarding limitations, we can talk about recruitment bias, limiting the representativeness of our results in the elderly caregiver general population. In addition, data collected on mood and burden assessed by the Zarit Burden Inventory were missing. Subsequent studies using GFC data could shed light on an association between older caregiver frailty and caregiving burden.

The main strength of our work lies in its innovative nature. It is one of the first studies to discuss health data from older caregivers, including their frailty status and alcohol consumption, and its involvement in health, aging, and their role as daily helpers.

## Conclusion

Our main hypothesis is still that the frailty concept, as described by Fried, does not allow us to grasp the "moral" component of geriatric frailty, whereas the latter is present with a high prevalence. Moral strain and burden are harmful to the health of caregivers and are associated with physical frailty, which is now well described. This exhaustion may be included in the item "fatigue" in Fried's criteria, which are currently insufficient to identify this moral frailty. Further works are needed to identify ways to consider "moral strain" in Frailty assessment tools in such prevention structures.

The prevention and specific management of frailty in elderly informal caregivers is important from a public health point of view, especially as they can induce an increase alcohol and psychotropic drugs consumption.

Caregiver health is a necessary condition for quality of life and support at home, and for the sustainability of the caregiving relationship.

## References:

1. WHO | The Global strategy and action plan on ageing and health. WHO. Accessed September 26, 2020. <http://www.who.int/ageing/global-strategy/en/>
2. Sylvain Papon, Catherine Beaumel. Bilan démographique 2019 – Bilan démographique 2019 | Insee. Published January 14, 2020. Accessed September 27, 2020. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4281618?sommaire=1912926>
3. Nathalie Blanpain, Guillemette Buisson,. Projections de population à l'horizon 2070 - Insee Première - 1619. Published November 3, 2016. Accessed September 27, 2020. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2496228>
4. Masson E. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte PAQUID. EM-Consulte. Accessed September 18, 2020. <https://www.em-consulte.com/article/104600/prevalence-de-la-demence-et-de-la-maladie-d-alzhei>
5. Soullier N, Weber A. L'implication de l'entourage et des professionnels auprès des personnes âgées à domicile - Ministère des Solidarités et de la Santé. Ministère des Solidarités et de la Santé. Published August 19, 2011. Accessed September 28, 2020. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/l-implication-de-l-entourage-et-des-professionnels-aupres-des-personnes-agees-a>
6. Soullier N. Aider un proche âgé à domicile : la charge ressentie - Ministère des Solidarités et de la Santé. Ministère des Solidarité et de la Santé. Published March 13, 2012. Accessed September 28, 2020. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/aider-un-proche-age-a-domicile-la-charge-ressentie>
7. Les proches aidants des seniors et leur ressenti sur l'aide apportée - Résultats des enquêtes « CARE » auprès des aidants (2015-2016) - Ministère des Solidarités et de la Santé. Accessed September 18, 2020.

<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/les-dossiers-de-la-drees/article/les-proches-aidants-des-seniors-et-leur-ressenti-sur-l-aide-apportee-resultats>

8. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Shuttleworth EC, Dyer CS, Ogrocki P, Speicher CE. Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims. *Psychosom Med*. 1987;49(5):523-535. doi:10.1097/00006842-198709000-00008
9. Sörensen S, Duberstein P, Gill D, Pinquart M. Dementia care: mental health effects, intervention strategies, and clinical implications. *The Lancet Neurology*. 2006;5(11):961-973. doi:10.1016/S1474-4422(06)70599-3
10. Caregiver Health | Family Caregiver Alliance. Accessed September 17, 2020. <https://www.caregiver.org/caregiver-health>
11. Boutoleau-Bretonnière C, Vercelletto M. Fardeau de l'aidant dans la pathologie démentielle : lien avec les activités de la vie quotidienne et les troubles psycho-comportementaux. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*. 2009;7(1):15-20. doi:10.1684/pnv.2009.0192
12. Whitlatch CJ, Feinberg LF, Sebesta DS. Depression and health in family caregivers: adaptation over time. *J Aging Health*. 1997;9(2):222-243. doi:10.1177/089826439700900205
13. Andrieu S, Balardy L, Gillette-Guyonnet S, et al. [Burden experienced by informal caregivers assisting Alzheimer's patients in the REAL.FR study]. *Rev Med Interne*. 2003;24 Suppl 3:351s-359s. doi:10.1016/s0248-8663(03)80695-1
14. Hébert R, Bravo G, Préville M. Reliability, Validity and Reference Values of the Zarit Burden Interview for Assessing Informal Caregivers of Community-Dwelling Older Persons with Dementia\*. *Canadian Journal on Aging / La Revue canadienne du vieillissement*. 2000;19(4):494-507. doi:10.1017/S0714980800012484
15. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist*. 1980;20(6):649-655. doi:10.1093/geront/20.6.649
16. Schulz R, Beach SR. Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study. *JAMA*. 1999;282(23):2215-2219. doi:10.1001/jama.282.23.2215
17. Aide sociale aux personnes âgées ou handicapées : les départements ont attribué 2 millions de prestations fin 2018 - Ministère des Solidarités et de la Santé. Accessed September 18, 2020. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/aide-sociale-aux-personnes-agees-ou-handicapees-les-departements-ont-attribue-2>
18. La Fondation APRIL publie les résultats 2019 de son Baromètre des aidants - Fondation APRIL. Accessed September 27, 2020. <https://www.fondation-april.org/la-fondation/actualites/153-la-fondation-april-publie-les-resultats-2019-de-son-barometre-des-aidants>
19. Les grandes lignes du plan maladies neuro-dégénératives (MND). Ministère des Solidarités et de la Santé. Published October 30, 2015. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/les-grandes-lignes-du-plan-maladies-neuro-degeneratives-mnd>
20. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : suivi médical des aidants naturels. Haute Autorité de Santé. Accessed September 28, 2020. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_938713/fr/maladie-d-alzheimer-et-maladies-apparentees-suivi-medical-des-aidants-naturels](https://www.has-sante.fr/jcms/c_938713/fr/maladie-d-alzheimer-et-maladies-apparentees-suivi-medical-des-aidants-naturels)
21. de Peretti E, Villars H. [Alzheimer's disease, caregiving and frailty]. *Soins Gerontol*. 2015;(115):18-20. doi:10.1016/j.sger.2015.07.004
22. Potier F, Degryse JM, Bihin B, et al. Health and frailty among older spousal caregivers: an observational cohort study in Belgium. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):291. doi:10.1186/s12877-018-0980-3
23. National Alliance for Caregiving. *Caregiving in the U.S. 2009*. AARP Research; 2009. doi:10.26419/res.00062.001

24. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):M146-M157. doi:10.1093/gerona/56.3.M146
25. Lee IC, Chiu YH, Lee CY. Exploration of the importance of geriatric frailty on health-related quality of life. *Psychogeriatrics*. 2016;16(6):368-375. doi:10.1111/psyg.12179
26. Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, et al. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(3):492-498. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02137.x
27. Buckinx F, Rolland Y, Reginster JY, Ricour C, Petermans J, Bruyère O. Burden of frailty in the elderly population: perspectives for a public health challenge. *Arch Public Health*. 2015;73(1). doi:10.1186/s13690-015-0068-x
28. Yeolekar ME, Sukumaran S. Frailty Syndrome: A Review. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(11):34-38.
29. Tavassoli N, Guyonnet S, Abellan Van Kan G, et al. Description of 1,108 older patients referred by their physician to the “Geriatric Frailty Clinic (G.F.C) for Assessment of Frailty and Prevention of Disability” at the gerontopole. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(5):457-464. doi:10.1007/s12603-014-0462-z
30. Vellas B, Balardy L, Gillette-Guyonnet S, et al. Looking for frailty in community-dwelling older persons: The Gerontopole Frailty Screening Tool (GFST). *J Nutr Health Aging*. 2013;17(7):629-631. doi:10.1007/s12603-013-0363-6
31. Rubenstein LZ, Josephson KR, Wieland GD, English PA, Sayre JA, Kane RL. Effectiveness of a Geriatric Evaluation Unit: A Randomized Clinical Trial. *N Engl J Med*. 1984;311(26):1664-1670. doi:10.1056/NEJM198412273112604
32. Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee. Accessed September 27, 2020. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3303333?sommaire=3353488>
33. Cortes F, Nourhashémi F, Guérin O, et al. Prognosis of Alzheimer's disease today: A two-year prospective study in 686 patients from the REAL-FR Study. *Alzheimer's & Dementia*. 2008;4(1):22-29. doi:10.1016/j.jalz.2007.10.018
34. Pinquart M, Sörensen S. Gender differences in caregiver stressors, social resources, and health: an updated meta-analysis. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2006;61(1):P33-45. doi:10.1093/geronb/61.1.p33
35. Avila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three-city study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(10):1089-1096. doi:10.1093/gerona/63.10.1089
36. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(6):675-681. doi:10.1093/gerona/glp012
37. Dauphinot V, Delphin-Combe F, Mouchoux C, et al. Risk factors of caregiver burden among patients with Alzheimer's disease or related disorders: a cross-sectional study. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(3):907-916. doi:10.3233/JAD-142337
38. Clipp EC, George LK. Psychotropic drug use among caregivers of patients with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1990;38(3):227-235. doi:10.1111/j.1532-5415.1990.tb03496.x
39. Camargos EF, Souza AB, Nascimento AS, et al. Use of psychotropic medications by caregivers of elderly patients with dementia: is this a sign of caregiver burden? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2012;70(3):169-174. doi:10.1590/S0004-282X2012000300003

## **D Facteurs prédictifs de l'entrée en EHPAD chez chaque membre de la dyade**

**Villars H, Gardette v, Frayssignes P, Perrin A, Deperetti E, Cantet C, Soto-Martin ME Predictors of Nursing Home placement at 2 years in Alzheimer's disease : a follow-up survey from the THERAD study (article 3 ) soumis à International journal of geriatric psychiatry, révisé**

### **Abstract**

L'entrée en EHPAD est un changement majeur de condition de vie pour la dyade et provoque une modification des facteurs qui se lient à la qualité de vie du malade. La QOL du patient diminue lors de l'entrée en EHPAD <sup>110</sup> se corrèle à l'environnement général du lieu <sup>165</sup> et à la formation du personnel d' EHPAD aux gestes techniques <sup>166</sup>. Le bien-être de l'aidant évolue également à ce moment-là <sup>109,114,168</sup>. L'EHPAD est parfois la seule possibilité face à la sévérité du trouble cognitif ou des SPCD. Les éléments de décision sont complexes et multiples, le choix de l'entrée en institution étant bien souvent fait par les aidants familiaux. Différents travaux ont identifié les facteurs associés à l'entrée en EHPAD liés au patient (SPCD, perte d'autonomie, bas niveau socio culturel) et à l'aidant (épuisement, fardeau, dépression). Nous avons voulu identifier, dans la population de 196 dyades aidant/aidé de l'essai THERAD, ces facteurs, et parmi eux ceux pouvant notamment constituer des cible de futures interventions non pharmacologiques , notamment de type éducatives.

**Objectif :** Identifier des facteurs prédictifs d'entrée en EHPAD dans la population des 196 malades d'Alzheimer et de leurs aidants sur une période de suivi de 2 ans

**Matériel et Méthode :** Nous avons utilisé les données de l'étude THERAD précédemment décrite. Nous avons réalisé une analyse bivariée sur une période de suivi de 2 ans à l'aide d'un modèle de Cox. Nous avons ensuite réalisé une analyse multivariée selon une approche "en marche d'escalier" à l'aide d'un modèle de Cox également. Un premier modèle incluait les caractéristiques du patient et un second celles de l'aidant. Dans un second temps, les variables de l'aidant et du patient significativement associée ( $p < 0.05$ ) à l'entrée en EHPAD à l'étape précédente, étaient introduites dans le nouveau modèle.

**Résultats :** Sur la période de suivi de 2 ans, 196 dyades (aidant/patient) ont été incluses. Nous avons dénombré 23 décès (incidence de 6.28% person-years ; CI 95% = 3.71 to 8.85), et 49 entrées en EHPAD (incidence rate=15.73% person-years ; CI 95% = 11.33 to 20.14). Ces entrées se sont produites majoritairement pendant la première année (35 NHP (incidence rate=19.94% person-years ; CI 95% = 13.34 to 26.55). Le délai moyen entre l'inclusion dans THERAD et l'entrée en EHPAD était de  $9.35 \pm 6.72$  mois et celui entre l'entrée et le diagnostic initial de maladie d'Alzheimer de  $27.77 \pm 22.47$  mois.

Cinq facteurs prédictifs indépendants d'une entrée en EHPAD ont été mis en évidence à l'issue de l'analyse multivariée : un haut niveau d'éducation du patient (HR 6.31 (IC 1.88-2.22)), un haut niveau de fardeau de l'aidant (HR= 3.97 (1.33-11.85)), le fait d'être un enfant et non un conjoint de malade (HR=2.92 (1.43-5.95)) et pour le patient, le fait d'être dépendant (HR=2.75 (1.13-6.65)) et la désinhibition en tant que SPCD (HR 2.38 (1.26-4.47)). La non appartenance au groupe intervention n'est pas retrouvé comme facteur de risque

### **Discussion:**

Nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature puisque nous retrouvons les facteurs prédictifs déjà connus SPCD productifs (ici désinhibition), perte d'autonomie et sentiment de fardeau élevé <sup>112,113,116,117</sup>. Ces symptômes sont des cibles potentielles d'intervention psychoéducatives <sup>34</sup>. La désinhibition, en elle-même est malheureusement un SPCD complexe, peu accessible aux thérapies médicamenteuses et non médicamenteuses. En revanche, le maintien de l'autonomie pourrait être une cible d'interventions futures <sup>228</sup> (programme d'activité physique adaptée <sup>229</sup> par exemple). Concernant le fardeau de l'aidant, des interventions visant spécifiquement à l'alléger ont montré leur efficacité <sup>134,138,144 197</sup>. Nous ne retrouvons pas certains prédictifs comme la prise en charge en accueil de jour, avec un effet « dose dependant » connu <sup>230</sup> ni d'effet du genre du patient <sup>231</sup>. Notre travail rapporte deux facteurs, le haut niveau socioculturel du patient, et le statut de l'aidant (enfant). Concernant le niveau socioculturel, notre résultat est contraire aux données de la littérature, retrouvant un bas niveau socioculturel comme facteur de risque <sup>232</sup> mais il reste difficile à interpréter, le corrélat avec le revenu étant à prendre en compte et à comparer à la littérature, en raison des variabilités des systèmes de soins et de leur financement selon les pays, ne serait-ce qu'en Europe <sup>232</sup>. Concernant le statut d'aidant enfant, les enjeux de l'aide apportée par les aidants enfants (équilibre vie familiale et vie professionnelle, charge mentale) sont probablement différents de ceux des conjoints, et pourraient être ciblés dans le cadre d'intervention visant à retarder l'entrée en EHPAD. Notre intervention n'a pas été conçue pour retarder l'entrée en EHPAD, cependant certaines interventions éducatives ont montré des résultats positifs sur ce critère <sup>119,121</sup> même si non systématiquement retrouvés <sup>88</sup>.

**Conclusion :** De futurs travaux seront nécessaires visant à permettre à la dyade de poursuivre le choix du « maintien à domicile » de qualité et ciblant pour cela les SPCD du patient, son autonomie, et le fardeau de l'aidant, tout en considérant les besoins spécifiques des aidants enfants.

Publication :

[Wiley Authors](#) [Submission](#) [My Submissions](#) [Hélène Villars](#)

**International Journal of Geriatric Psychiatry**  
**JOURNAL HOME AUTHOR GUIDELINES EDITORIAL CONTACT**

## Submission Overview

**Revision 2 : 03/07/2022**

This manuscript has been submitted to the editorial office for review. Changes cannot be made during editorial review, but you can view the information and files you submitted, below.

**Article Type** Research Article

**Title** « Predictors of nursing home placement at 2 years in Alzheimer's disease: a follow-up survey from the THERAD Study »

## Manuscript Files

Name	Type of File	Size	Last Modified
<a href="#">Predictors IJGP .docx</a>	Main Document - Tracked Changes	115.1 KB	Revision 2
<a href="#">Figure 1 Flowchart .pdf</a>	Figure	407 KB	Revision 2
<a href="#">Table 1 reformated.docx</a>	Table	23.7 KB	Revision 2
<a href="#">Table 2 reformated.docx</a>	Table	33.7 KB	Revision 2
<a href="#">Table 3 NHP 2 years MULTIVARIATE .docx</a>	Table	21.9 KB	Revision 2
<a href="#">Titile Page (1).docx</a>	Table	20.1 KB	Revision 2
<a href="#">Table 4 supplementary data.docx</a>	Supplementary Material for Review	12.6 KB	Initial Submission
<a href="#">Point by point response.docx</a>	Author Response	25.6 KB	Revision 2

## **Predictors of nursing home placement at 2 years in Alzheimer's disease: a follow-up survey from the THERAD Study**

*Hélène Villars\*<sup>o</sup>(MD), Virginie Gardette\*<sup>o</sup> (MD, PhD), Pauline Frayssignes\*(MD) Eva de Peretti\*(MD), Amélie Perrin\*, (MD) Christelle Cantet<sup>o</sup>, Maria Soto-martin\*<sup>o</sup>(MD PhD)*

*\*Geriatric Department, Gérontopole Toulouse University Hospital, France*

*Hôpital La Grave- Cité de la Santé Place Lange TSA 60 033, 31059 Toulouse Cedex 9, France*

*<sup>o</sup>Inserm UMR 1295: Centre for Research in Population Health (CERPOP) - Department of Epidemiology and Public Health, Toulouse*

*University of Toulouse III F-31073, Toulouse, France, 37, allées Jules Guesde - 31073 Toulouse cedex*

### **ABSTRACT**

**Objectives:** Nursing Home Placement (NHP) can prove to be the only solution to some dead-end situations in Alzheimer's disease (AD). The predictors of NHP are known and can be related to either the person with dementia or his/her caregiver. We aimed to identify predictors of NHP among people with AD over a 2-year follow-up period, with a particular interest in the modifiable predictors, notably those involving caregivers.

**Methods:** We studied data from the THERAD study, a French monocentric randomized controlled trial, involving 196 community-dwelling dyads, primarily assessing an educational intervention in AD. We performed a bivariate analysis followed by a multivariate Cox model, with a backward stepwise procedure.

**Results:** The mean age of the patients was 82 years old, 67.7% were women and 56.9% were living with a partner. The mean age of the caregivers was 65.8 years old, 64.6% were women and half were spouses of the patients with a moderate burden. During the follow-up, 23 patients died and 49 were institutionalized. The majority of NHPs occurred during the first year (35 NHP). The mean time to NHP was 27.77 months after the diagnosis. Five independent predictors of NHP were found: a higher patient education level (aHR 6.31; CI95%=1.88-21.22), a high caregiver Burden (aHR 3.97; CI95%=1.33-11.85), the caregiver being the offspring of the patient (aHR2.92; CI95%= 1.43- 5.95), loss of autonomy (aHR 2.75; CI95%=1.13-6.65) and disinhibition as a BPSD (aHR 2.38; CI95%=1.26-4.47).

**Conclusions:** Our data are in accordance with the literature in identifying loss of autonomy, burden and behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) (disinhibition) as risk factors of NHP. We also found high patient education level and status of offspring caregiver as additional factors. It is essential to take into account the caregiver status when designing psychoeducational trials aiming to delay NHP. Further studies need to take into account both the modifiable risk factors related to the patient (productive BPSD) and the needs of offspring caregivers (work-life balance, mental load).



## INTRODUCTION

In the last decade, the healthcare systems in Western countries have come under pressure from an increasingly ageing population and the prevalence of neurodegenerative diseases. Initially, the main response to this issue was to institutionalize older adults in long-term care facilities or nursing homes. Over time, the care services provided in these institutions have improved, especially in terms of managing the behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD), a common reason for nursing home placement (NHP).<sup>1</sup>

Recently, in France - as well as in many European countries - the public health policies have been oriented towards “home care and support services” for older dependent people, in response to the wishes and needs of their families, and to ensure the sustainability of health care systems. The decision to be admitted to a NH, pertains to the person, as it is a significant life event for any individual. However, this decision is obviously most often made by the relatives<sup>2</sup> and is dictated by the beliefs, resources and representations of these latter.<sup>3</sup> The decision of “aging in place” can introduce a significant burden for family members, negatively impacting their own health, especially in the case of BPSD. In this context, NHP appears as the only answer to some dead-end situations.

With the heavy price paid by older NH residents during the COVID pandemic, this topic has become a burning issue and increased research efforts are urgently required.

Alzheimer’s disease (AD) is an identified risk factor for NHP in older adults,<sup>4 5 6 7</sup> with an increasing risk as the disorder become more severe.<sup>5</sup> In this population, the components of the decision are numerous and complex, including the characteristics of the disease and the individual, his/her caregivers and pre-existing relationships.<sup>5</sup> The more general sociocultural context also shapes the NHP decision (availability and use of home help and support services). Some of those factors weigh more heavily than others, and or are more easily modifiable if targeted by interventions.<sup>8</sup>

It is thus important to understand the components of this decision and to better identify the risk factors of NHP, in order to better target interventions aiming to fulfill the wishes of “aging in place”. The aim of this paper was to determine the predictive factors of NHP among people with AD over a 2-year follow-up period, paying particular attention to modifiable or avoidable factors, notably those relating to the caregivers.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Study design**

This was a prospective cohort study conducted over a 12-month open-label period during the THERAD trial. THERAD was a monocentric, randomized, single blind, controlled trial assessing the impact on quality of life of a 2-month educational intervention called “Therapeutic Patient Education” (TPE) on the quality of life of people with AD. The TPE was addressed to the dyad (patient/caregiver).

The study protocol has been detailed elsewhere,<sup>9</sup> and the results recently published.<sup>10</sup> The participants were 196 community-dwelling people with mild to moderately severe AD<sup>11</sup> and their caregivers (196 dyads, 98 in each group) recruited in the geriatric department of the Toulouse Hospital between 2013 and 2015. The intervention was composed of individual sessions (for patients and caregivers) and group sessions (caregivers only). Sessions aimed to develop the caregivers’ understanding of the disease, and their abilities to manage crisis situations. Follow-up visits were offered at 2, 6, 12 months. We did not find any significant difference in caregiver-reported patients’ QOL at 2 months but a significant difference in self-reported patients’ QOL at 2 and 6 months. No effect on caregivers’s burden or quality of life was reported.

### **Data collected**

The patient characteristics were collected at baseline: age, gender, marital status, educational level, dementia aetiology, length of time elapsed since diagnosis and comorbidities (Modified Cumulative Illness Rating Scale (CIRS, range: 0-56 ).<sup>12</sup> Data on hearing impairments, gait and balance disturbances (one leg balance<sup>13</sup>) were collected at baseline and during the follow-up.

The data collected at 2, 6 and 12 months included: cognitive impairment (MiniMentalState Examination (MMSE) scale<sup>11</sup> score range 0-30, mild impairment [21-26], moderate [15;20], moderately severe [11-15] and severe <11), functional impairment (Activities of Daily Living (ADL)<sup>14</sup> score<6/6 (at least one incapacity), Instrumental Activities of Daily Living (IADL)<sup>15</sup> score 0-8 and BPSD on the Neuro Psychiatric Inventory (NPI)<sup>16</sup> (12 items)). Quality of life was proxy-reported and self-reported (QOL Logson scale<sup>17</sup>) (scores ranging from 13-52).

Data on NHP events were collected during the first 12 months of the THERAD study at every visit and, at 24 months, through a phone call to the caregiver. If the caregiver proved unreachable, the patient's medical records or the French death registry were used. Close to the totality of observations were successfully collected (194/195).

The information on treatments came from caregiver reports and drug prescriptions (anti-dementia drugs, antipsychotics, anxiolytics and antidepressants (yes vs no)). The following data on non-pharmacological strategies were also collected: physiotherapy, nurse, speech therapy, home help, and day care use.

The caregiver characteristics were measured at baseline: age, gender, educational level, marital status, relationship to the patient, living arrangements, length and level of caregiving (hours per week), level of "burden" (Zarit Burden Inventory ZBI<sup>18</sup> score range: 0-88 ( $\leq 21$ : absent or low burden; 21-40: mild to moderate; 41-60: moderate to severe; 61-88: severe burden), depression (Mini Geriatric Depression Scale (GDS<sup>19</sup>) and quality of life based on the Nottingham health profile<sup>20</sup> (6-domain scale, score range 0-600). The last three characteristics were also collected during follow-up visits (M2, M6, M12).

### **Statistical analysis**

Firstly, a bivariate analysis was performed to investigate the association between each of the patient and caregiver characteristics and the event (NHP) over 2 years of follow-up, using Cox proportional hazard models with hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI).

For each Cox model, time was used as a continuous variable and 'time to event' was defined as the time between the baseline date and the date of the event (NHP) or the date of the last follow-up for subjects with no events. Tests based on interaction with time were used to establish the proportional hazards assumption for the time-constant variables using a p-level of 0.05.

In the Cox models, the variables were considered as time-constant covariates when collected at baseline exclusively, and as time-dependent when measured at several endpoints, using the last measure available before the event.

Tests based on interaction with time were used to establish the proportional hazards assumption for time-constant variables using a p-level of 0.05.

For each qualitative time-constant variable, we calculated the incidence rate in % person.years, and its 95% CI, corresponding to the percentage of people presenting the event if 100 people are followed for one year.

In a second phase, we carried out multivariate Cox models, with a backward stepwise procedure. We included the variables that were significantly associated at the level of 0.20 in the bivariate analysis, keeping the intervention group in the model to control for any potential effect of the intervention on NHP (whatever its significance).

A multi-step approach was used: for the 1<sup>st</sup> step, two distinct models were performed, one including the patient characteristics, and the other the caregivers', using a p-level at 0.05. Secondly, all the caregiver-related and patient-related variables that were significantly associated with NHP in the previous step, after the backward procedure (at the level of 0.05), were included in a last Cox model. The interactions between the independent variables in the final model were then tested (none were significant).

To avoid collinearity in the model, we did not include variables together that were highly correlated with each other, such as "marital status," "caregiver age", "living conditions" and "caregiver status".

A sensitivity analysis was conducted without this multi-step approach (including in the model all significant variables at the 20% threshold in the bivariate analysis).

All statistical analyses were performed using SAS 9.4 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

## RESULTS

**Figure 1** gives a flow chart of the study population.

During the 2-year follow-up, of the 195 participants included, 23 died (incidence rate=6.28% person-years; CI 95%=3.71 to 8.85), and 49 were institutionalized (incidence rate=15.73% person-years; CI 95%=11.33 to 20.14). In the Flowchart of the study population (Figure 1), the “censored observations” refer to participants whose follow-up was interrupted for a reason other than death or NHP.

The majority of these NHPs occurred during the first year, with 35 NHPs (incidence rate=19.94% person-years; CI 95% =13.34 to 26.55).

The mean time to NHP after the baseline date was  $9.35 \pm 6.72$  months. The mean time to NHP following diagnosis was  $27.77 \pm 22.47$  months.

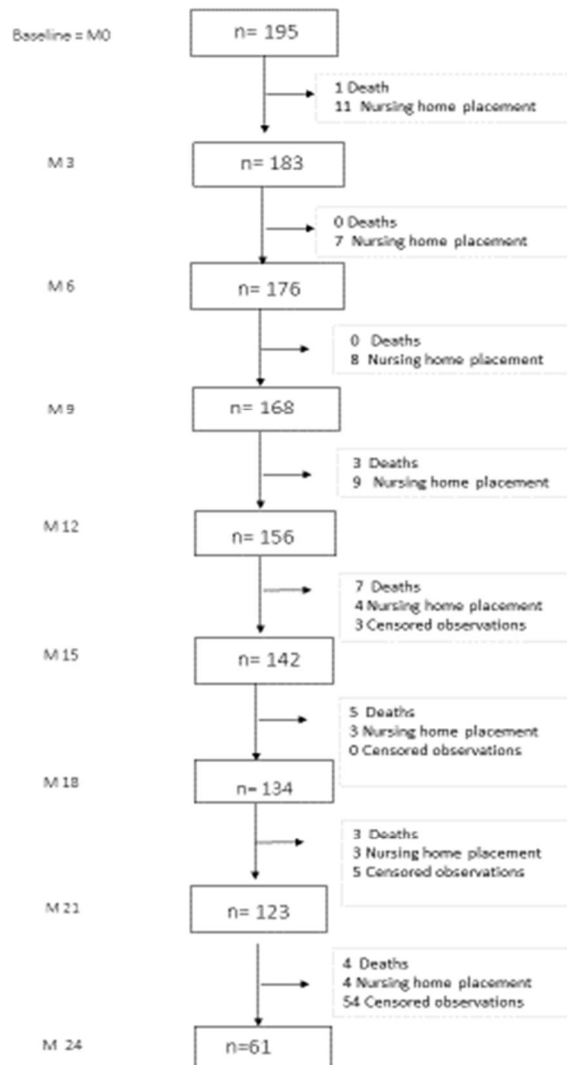


Figure 1: Flowchart of the THERAD Study population

**Table 1** presents the baseline characteristics of the population

The mean age of the patients was  $82 \pm 6$  years old, 67.7% were women, 56.9% were living with a partner and they had a relatively high educational level (88% had a professional activity in the past, 17% had a bachelor's degree or higher). The mean MMSE score was of 17.7 and the mean NPI score of 21.8 (NPI items in Table 4).

64.6% of the caregivers were women, more than half of them were the offspring of the patient, and their mean age was 65.8 years. Half of the caregivers were living with the patient, with a mean weekly caregiving duration of  $21.7 \pm 13.7$  hours, and presented a moderate burden (mean Zarit =30.9).

**Table 1: Characteristics of the dyads in the THERAD study population at baseline**

<b>A- Patient characteristics</b>	<b>Total population n=195</b> Mean (SD) or n(%)
<b>Sociodemographic data</b>	
<b>Age (years)</b>	82.03 (5.88)
1: <75 years	22 (11.28%)
2: [75-85] years	108 (55.38%)
3: >=85 years	65 (33.33%)
<b>Women</b>	132 (67.69%)
<b>Educational level</b>	
Elementary or no formal	51 (26.15%)
Primary school certificate	60 (30.77%)
Secondary education/high school	51 (26.15%)
Bachelor's degree and higher	33 (16.92%)
<b>Professional activity in the past</b>	173 (88.72%)
<b>Married or in a domestic partnership</b>	111 (56.92%)
<b>Diagnosis</b>	
Alzheimer's disease	161 (82.56%)
Mixed dementia (AD and vascular)	34 (17.44%)
<b>Stage of severity (MMSE)</b>	17.65 (4.11)
[21-26]	51 (26.15%)
[15;20]	77 (39.49%)
[11-15]	67 (34.36%)
<b>Time elapsed since diagnosis (months), (n=176)</b>	14.57 (19.25)
<b>Comorbidities (CIRS-G)</b>	9.91 (3.85)
<b>Functional autonomy</b>	
ADL	5.33 (0.89)
score<6/6 (at least one incapacity)	101 (51.79%)
IADL (n=192)	(1.23)
score 0-1 ( ≥4 incapacities) (n=193)	102 (52.85%)
<b>Gait and one leg balance &lt;5 sec (n=184)</b>	121 (65.76%)
<b>Visual impairment</b>	111 (56.92%)
<b>Hearing impairment</b>	40 (20.51%)
<b>Quality of life hetero-assessed by caregivers (n=185)</b>	28.61 (5.24)
<b>Quality of life self-assessed by patients (n=145)</b>	33.93 (6.03)
<b>Behaviour (NPI total score )(n = 178)<sup>o</sup></b>	21.77 (18.40)
<b>Pharmacological therapies</b>	
Acetylcholinesterase inhibitors or NMDA receptor blocker	96 (49.23%)
Psychotropics	46 (23.59%)
Antipsychotics	5 (2.56%)
Anxiolytics	19 (9.74%)
Sedatives	8 (4.10%)
Antidepressants	26 (13.33%)
<b>Non-pharmacological therapies</b>	
Physical therapy	27 (13.85%)
Occupational therapy	4 (2.05%)
Psychology	1 (0.51%)
Speech therapy	24 (12.31%)
Day care centre	12 (6.15%)
Domestic help (cleaning)	38 (19.49%)
Home help (daily living activities)	23 (11.79%)
Nurse	58 (29.74%)
Specialized nurse	6 (3.08%)

Home meal deliveries	2 (1.03%)
<b>B Caregiver characteristics</b>	<b>Total Population n= 195</b> Mean (SD) or n (%)
<b>Sociodemographic data</b>	
<b>Age (years)</b>	65.75 (12.62)
≤65	106 (54.36%)
>65	89 (45.64%)
<b>Women</b>	126 (64.62%)
<b>Educational level, (n=192)</b>	
Primary school certificate or less	29 (15.10%)
Secondary education/high school	60 (31.25%)
Bachelor's degree and higher	103 (53.65%)
<b>Professional activity (or in the past) (n=191)</b>	179 (93.72%)
<b>Caregiver status</b>	
Offspring	102 (52.31%)
Spouse	83 (42.56%)
Sibling	1 (0.51%)
Nephew/niece	3 (1.54%)
Daughter-in-law or son-in-law	6 (3.08%)
<b>Married or in a domestic partnership</b>	160 (82.05%)
<b>Living arrangements</b>	
Caregiver living at home with the patient	104 (53.33%)
Patient and caregiver living apart	91 (46.67%)
< 6.21 miles	53 (27.18%)
> 6.21 miles	38 (19.49%)
<b>Length of caregiving (n=193) years</b>	
1: <1 year	53 (27.46%)
2: between 1 and 3 years	84 (43.52%)
3: >3 years	56 (29.02%)
<b>Hours of caregiving per week</b>	21.67 (13.66)
<b>Level of Bruden Zarit score (n=194) mean</b>	30.89 (15.77)
<b>1: [0-20]</b>	58 (29.90%)
<b>2: [20-40]</b>	81 (41.75%)
<b>3 : &gt;40</b>	55 (28.35%)
<b>Quality of life (NHP score)</b>	119.60 (112.00)

*MMSE (MiniMental State Examination), ADL (activities of daily living), IADL (Instrumental activities of daily living), CIRS-G (Cumulative Illness rating score-geriatric), NPI (Neuropsychiatric Inventory), NHP (Nottingham Health Profile) \* the population size is presented in brackets in cases of missing data (n< 195) ° the detailed items of NPI at baseline are presented in table 4 (supplementary data)*

**Table 2** compares subjects with and without NHP. Several factors appeared significantly associated with NHP in the bivariate analysis. Among the patient factors these were: a greater age, unmarried patients, high educational level, low cognitive level, a later diagnosis, loss of autonomy, a poor proxy-rated quality of life, some BPSD, and reliance on home help and day care centres. The significant caregiver factors were: younger carers, offspring caregivers, living apart from their relative, high educational level and high burden.



**Table 2- Predictors of NHP at 2 years in THERAD: bivariate analysis (Cox Model)**

<b>Patient characteristics</b>					
<b>Characteristics</b>	<b>Population n=195</b>	<b>Number of events n=49</b>	<b>Incidence (pers per year) (CI95%)</b>	<b>Hazard Ratio (CI95%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Group</b>					
Intervention group	98	22	13.75 (8.01 to 19.50)	0.77 (0.44 to 1.36)	0.3721
Control group	97	27	17.82 (11.10 to 24.54)	1	
<b>Gender</b>					
Women	132	33	15.71 (10.35 to 21.07)	1.00 (0.55 to 1.82)	0.9892
Men	63	16	15.78 (8.05 to 23.51)	1	
<b>Age at M0 (unit = +1 year)</b>	195	49	-	1.07 (1.02 to 1.13)	0.0078
<b>Married or in a domestic partnership</b>					
Yes	111	22	11.71 (6.81 to 16.60)	0.54 (0.31 to 0.96)	0.0345
No	84	27	21.85 (13.61 to 30.09)	1	
<b>Educational level</b>					
- Elementary or no formal	51	4	4.41 (0.09 to 8.73)	1	0.0161
- Primary school certificate	60	18	19.64 (10.57 to 28.71)	4.36 (1.48 to 12.90)	-
- Secondary education/ high school	51	17	22.12 (11.61 to 32.64)	4.92 (1.65 to 14.61)	0.0077
- Bachelor's degree and higher	33	10	19.12 (7.27 to 30.97)	4.22 (1.32 to 13.46)	0.0042
<b>Type of dementia</b>					
Mixed dementia	34	11	22.61 (9.25 to 35.97)	1.53 (0.78 to 3.00)	0.0149
Alzheimer's disease	161	38	14.46 (9.86 to 19.05)	1	0.2130
<b>MMSE<sup>1</sup> (unit = +1 point)</b>	195	49	-	0.93 (0.88 to 0.99)	0.0314
<b>Time since diagnosis (unit = +1 year)</b>	195	49	-	1.16 ( 1.01 to 1.32)	0.0293
<b>Hearing Impairment<sup>1</sup> (yes vs no)</b>	195	49	-	1.46 (0.78 to 2.76)	0.2406
<b>CIRS-G at M0 (unit = +1 point)</b>	195	49	-	1.06 (0.99 to 1.14)	0.0865
<b>ADL<sup>1</sup> /6 &lt; 6 vs = 6 unit = +1 point</b>	195	49	-	5.16 (2.32 to 11.48)	<.0001
	195	49	-	0.60 (0.50 to 0.73)	<.0001
<b>IADL<sup>1</sup> /5 ≥ 4 vs &lt; 4 incapacities unit = +1 point</b>	195	49	-	2.85 (1.46 to 5.59)	0.0022
	195	49	-	0.59 (0.44 to 0.79)	0.0004
<b>One leg Balance<sup>1</sup> abnormal (&lt; 5 sec) vs normal</b>	194	48	-	1.61 (0.84 to 3.09)	0.1547
<b>QoL-AD self-rated<sup>1</sup> /52 (unit = +1 point)</b>	186	40	-	0.98 (0.93 to 1.04)	0.5367
<b>QoL-AD proxy-rated<sup>1</sup> / 52 (unit = +1 point)</b>	190	44	-	0.90 (0.85 to 0.95)	0.0002
<b>Behavioural and psychological symptoms of dementia<sup>1</sup> (NPI items):</b>					
<b>Delusions (yes vs no)</b>	195	49	-	2.22 (1.23 to 4.01)	0.0079
<b>Hallucinations (yes vs no)</b>	194	48	-	1.76 (0.94 to 3.28)	0.0749
<b>Agitation/aggression (yes vs no)</b>	194	48	-	2.14 (1.15 to 3.99)	0.0165
<b>Depression/dysphoria (yes vs no)</b>	195	49	-	1.42 (0.80 to 2.55)	0.2331
<b>Anxiety (yes vs no)</b>	195	49	-	1.28 (0.69 to 2.39)	0.4302
<b>Euphoria (yes vs no)</b>	195	49	-	0.81 (0.38 to 1.72)	0.5797
<b>Apathy (yes vs no)</b>	195	49	-	1.70 (0.93 to 3.12)	0.0873
<b>Disinhibition (yes vs no)</b>	194	48	-	2.44 (1.38 to 4.31)	0.0021
<b>Irritability (yes vs no)</b>	195	49	-	1.08 (0.60 to 1.95)	0.7948

<b>Aberrant motor activity (yes vs no)</b>	194	48	-	2.32 (1.28 to 4.19)	0.0056
<b>Sleep disorders (yes vs no)</b>	194	48	-	1.21 (0.68 to 2.14)	0.5235
<b>Eating disorders (yes vs no)</b>	194	48	-	1.43 (0.81 to 2.52)	0.2154
<b>Pharmacological treatment<sup>1</sup></b>					
Antipsychotics (yes vs no)	195	49	-	2.08 (0.74 to 5.79)	0.1631
Antidepressants (yes vs no)	195	49	-	1.88 (1.00 to 3.54)	0.0517
<b>Non-pharmacological therapies<sup>1</sup></b>					
Physical therapist (yes vs no)	195	49	-	1.52 (0.80 to 2.86)	0.2005
Day care centre (yes vs no)	195	49	-	2.67 (1.25 to 5.70)	0.0111
Home help (daily living activities) (yes vs no)	195	49	-	2.16 (1.14 to 4.08)	0.0174
Nurse (yes vs no)	195	49	-	1.59 (0.91 to 2.79)	0.1054
<b>Caregiver characteristics</b>					
<b>Characteristics</b>	Population n=195	Number of events n=49	Incidence (pers per year) (CI95%)	Hazard Ratio (CI95%)	p-value
<b>Gender</b>					
Women	126	33	16.56 (10.91 to 22.21)	1.15 (0.64 to 2.10)	0.6372
Men	69	16	14.26 (7.27 to 21.25)	1	
<b>Age at M0</b>					
≤65	106	34	21.52 (14.29 to 28.75)	1	
>65	89	15	9.77 (4.83 to 14.72)	0.46 (0.25 to 0.84)	0.0123
<b>Caregiver status at M0</b>					
Spouse	83	13	8.86 (4.05 to 13.68)	1	
Offspring	111	36	22.11 (14.89 to 29.33)	2.44 (1.29 to 4.61)	0.0059
<b>Living condition at M0</b>					
Together	104	18	10.08 (5.42 to 14.73)	1	
Apart	91	31	23.34 (15.12 to 31.55)	2.26 (1.27 to 4.05)	0.0059
<b>Length of time caregiving at M0</b>					0.0956
<1 year	53	10	11.15 (4.24 to 18.06)	1	-
Between 1 and 3 years	84	19	14.10 (7.76 to 20.44)	1.27 (0.59 to 2.73)	0.5442
>3 years	56	20	24.02 (13.49 to 34.55)	2.12 (0.99 to 4.52)	0.0531
<b>Educational level</b>					
Less than bachelor's degree	89	14	9.25 (4.40 to 14.09)	1	
Bachelor's degree and higher	103	35	22.65 (15.14 to 30.15)	2.43 (1.31 to 4.52)	0.0050
<b>Depression<sup>1</sup> (mini GDS: ≥1 vs 0)</b>	195	49	-	1.77 (0.97 to 3.22)	0.0608
<b>Burden<sup>1</sup> (Zarit)</b>	195	49		1	0.0006
[20-40] vs [0-20]			-	2.53 (1.02 to 6.31)	0.0461
>40 vs [0-20]			-	4.83 (1.97 to 11.86)	0.0006

MMSE (MiniMental State Examination), ADL (activities of daily living), IADL (Instrumental activities of daily living), CIRS-G (Cumulative Illness rating score-geriatric), QOL: Quality of life  
GDS: Geriatric depression scale

<sup>1</sup> time-dependent covariates were based on the last measure available before the event

**Table 3** presents five independent predictors of NHP from the multivariate analysis: higher patient education level (aHR 6.31;CI95%=1.88 to 21.22), high caregiver Burden (aHR 3.97; CI95%=1.33 to 11.85), offspring caregiver status (aHR2.92;CI95%= 1.43 to 5.95), loss of autonomy (aHR 2.75;CI95%=1.13 to 6.65) and disinhibition as the only BPSD (aHR 2.38;CI95%=1.26 to 4.47).

The belonging to the intervention group was not found as an independent risk factor of NHP (aHR 0.62;CI95%=0.33-1.16).

The sensitivity analysis found the same results without applying the multi-step approach.

**Table 3. Factors associated with Nursing Home Placement at 2 years in THERAD: data from the multivariate analysis**

Dependent variable: nursing home placement at 2 years yes (n=42) vs no (n=140)	Final model, N=182 Patient-related variables Step 1			Final model, N=182 Patient and caregiver -related variables Step 2		
	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
Intervention group (Therapeutic patient education vs control group)	0.64	0.35-1.20	0.1642	0.62	0.33-1.16	0.1371
Patient age V1=M0 (years)	-	-	-			
Patient educational level ( $\geq$ Primary school certificate vs $<$ Primary school certificate)	5.30	1.61-17.42	0.0060	6.31	1.88-21.22	0.0029
Time elapsed since the diagnosis of AD V1=M0(years)	-	-	-			
Total MMS <sup>1</sup>	-	-	-			
Total ADL <sup>1</sup> (<6 vs =6)	3.74	1.56-8.96	0.0031	2.75	1.13-6.65	0.0251
Total IADL <sup>1</sup> /5 ( $\geq$ 4 vs $<$ 4 incapacities)	-	-	-			
One leg balance <sup>1</sup> (abnormal vs normal)	-	-	-			
NPI 1-delusions <sup>1</sup> (yes vs no)	-	-	-			
NPI 2-hallucinations <sup>1</sup> (yes vs no)	-	-	-			
NPI 3-agitation/aggression <sup>1</sup> (yes vs no)	-	-	-			
NPI 7-apathy <sup>1</sup> (yes vs no)	-	-	-			
NPI 8-disinhibition <sup>1</sup> (yes vs no)	2.17	1.18-4.01	0.0132	2.38	1.26-4.47	0.0072
NPI 10- aberrant motor behaviour <sup>1</sup> (yes vs no)	2.02	1.07-3.82	0.0297	-	-	-
Antipsychotics <sup>1</sup> (yes vs no)	-	-	-			
Antidepressant <sup>1</sup> (yes vs no)	-	-	-			
Day care centre <sup>1</sup> (yes vs no)	-	-	-			
Home help (daily living activities) <sup>1</sup> (yes vs no)	-	-	-			
Nurse <sup>1</sup> (yes vs no)	-	-	-			
Comorbidities CIRS-G score /60 V1=M0	-	-	-			
Patient Quality of life proxy-reported by caregiver <sup>1</sup>	-	-	-			

Dependent variable: nursing home placement at 2 years yes (n=42) vs no (n=140)	Final model, N=182 Caregiver-related variables Step 1					
	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
Intervention group (Therapeutic patient education vs control group)	0.84	0.45-1.56	0.5819			
Caregiver educational level (> bachelor degree vs < bachelor degree)	-	-	-			
Caregiver status at M0 (offspring vs spouse)	2.34	1.18-4.61	0.0145	2.92	1.43-5.95	0.0031
Length of time in caregiving at M0 1: <1 year 2: between 1 and 3 years 3: >3 years	-	-	-			
Total GDS <sup>1</sup> (≥1 vs =0)	-	-	-			
Total Zarit <sup>1</sup>			0.0018			0.0370
1: [0-20]	1	-	-	1	-	-
2: [20-40]	3.14	1.06-9.29	0.0387	2.46	0.82-7.32	0.1068
3: >40	6.33	2.15-18.62	0.0008	3.97	1.33-11.85	0.0136

	variable not introduced in the initial model
-	variable introduced in the initial model but deleted with the backward stepwise procedure

GDS: Geriatric depression scale, NPI: neuropsychiatric inventory,

<sup>1</sup> time-dependent covariates were based on the last measure available before the event

## DISCUSSION

The main finding of this work is that the following are independent predictors of NHP among people with mild to moderate AD during a 2-year follow-up period: high educational level, increased loss of autonomy and existence of disinhibition for the patients; and increased burden and offspring status for the caregivers.

In THERAD, two, potentially modifiable predictive factors of NHP were found: loss of autonomy and a BPSD of disinhibition. This is in accordance with the literature. Indeed, the first systematic review to be conducted on this topic also reported loss of autonomy as a predictive factor (as well as cognitive impairment, increased age and low self-rated health status).<sup>7</sup> A more recent review identified loss of autonomy,<sup>21,5,22,23</sup> and BPSD,<sup>23,5,21,22</sup> but also cognitive impairment,<sup>21,5</sup> widowhood<sup>24,25</sup> and the fact of living alone<sup>4,21</sup>.

Productive and disturbing BPSD have long been identified as causes of NHP in people with dementia.<sup>21,22,23,5</sup> The most frequently cited are “aggression,” “psychosis,” “hallucinations,” and “depression”.<sup>5</sup> A French cohort<sup>23</sup> reported anxiety, apathy and aberrant motor behaviour as risk factors of NHP.<sup>23</sup> In our work, disinhibition was found to be significant. This symptom is one of the most challenging to address in AD.<sup>26,27,28</sup>

Among the other patient predictors, we identified the loss of autonomy factor, as documented by three of the four meta-analyses.<sup>5,7,25</sup> The degree of daily help required for basic activities such as dressing, bathing, etc., influences the ability of caregivers to fulfil their role over time - especially older caregivers - and has an impact in the decision of NHP.<sup>5,7,25</sup>

An unexpected result of ours is that a low level of education in the patient is not identified as a risk factor, instead we found those with a higher educational level to be more at risk (> primary school certificate or higher). The reasons behind this surprising factor are complex to analyse. It is influenced by the sociocultural context and representations towards institutions, but also reflects the financial possibilities of the family to access NH. This finding does not accord with the literature, where a “protective” effect of a high level of education<sup>7,8</sup> and an increased risk of NHP among people with low household incomes was found. These two factors are expected to be linked at a certain point.<sup>29</sup> Indeed a higher educational level may be related to the socio-economic status of the family and their ability to pay for the institution.

Unlike previous findings, patient age was not identified as a predictor of NHP.<sup>8</sup> In our study, the time to NHP was shorter than previously reported in the literature.<sup>25,28</sup> This could be partly due to our recruitment in an outpatient geriatric department, with a mean age of 82 years, in contrast to cohorts of people with AD receiving care in neurological units. The effect of age was probably not identified because of the homogeneity of our sample population of older subjects.

The severity of the cognitive impairment, assessed on the MMSE, was not associated with NHP in our study despite this being identified in the literature as a risk factor for people with dementia.<sup>21,5</sup> To explain this result, we should emphasise that the mean MMSE in THERAD was of 17.4, which is relatively high compared to the severity of the participants’ disease in previous studies focusing on this topic.

Lastly, regarding non-pharmacological treatment, a high or low (but not medium) level of reliance on adult day care service was not, as expected, associated with an increased risk of NHP.<sup>5</sup> Nor did we find any association between the reliance on day care and NHP. However, we did not quantify the level of reliance on day care centres or home help, which would have made it possible to compare our data with other reviews of the topic.<sup>5,30</sup>

As regards the caregiver factors, distress and burden were the most often cited.<sup>5,21,22,23</sup> In THERAD, we identified a moderate or high caregiver burden factor, with a trend for a dose effect relationship, as previously demonstrated in the literature.<sup>5,22</sup> For example, in a French cohort of 2,456 outpatients attending a memory clinic between 2012 and 2017, 38% of the NHPs were attributable to caregiver burden<sup>23</sup> based on the ZBI.<sup>18</sup> This notion is sometimes expanded to include the concept of “caregiver distress”.<sup>5</sup> The large “RightTimePlaceCare” study conducted in eight European countries demonstrates the impact of this caregiver burden.<sup>22</sup> This was shown to be especially significant for spouses, who more often stated reasons related to themselves compared to the offspring-caregivers. In this European study, the “caregiver factors” increasing the risk of NHP were “role captivity”, “poorer general health”, “higher stress”, “a poorer caregiving relationship”, and “lower attachment” to the person with dementia. The findings with regard to depression in caregivers were more equivocal.

We found the status of “offspring caregiver” to be a risk factor of NHP. The literature reports difficulties in life balance among adult offspring caregivers, especially with regards to work (work-family life balance).<sup>31</sup> In the group of offspring caregivers, the incidence of NHP is however similar independently of the patient’s marital status. In the literature, it is widowhood of the patient that is reported as a risk factor of NHP<sup>24,25</sup> as well as the fact of living alone.<sup>4</sup> Being cared for by an “adult offspring caregiver” can be considered as a proxy report of “living alone” or “being widowed”, and as such our finding is consistent with the literature.<sup>31</sup> Some evidence suggests that spouses regard caregiving as part of their marital duties, whereas for adult children, such caregiver tasks require an important change in their lifestyle.<sup>32</sup>

In terms of interventions, NHP has been shown to be delayed in people with dementia when a caregiver has received a psychoeducational intervention,<sup>33,24</sup> when the caregiver is a female adult offspring<sup>24</sup> or a spouse in a sample of 406 spousal caregivers over a 9.5-year period.<sup>33</sup> However, we did

not report any effect of the THERAD intervention on NHP. This can be explained by several factors. Firstly, on a methodological point of view, THERAD was not specifically designed in this purpose. Then, data from the literature are old (1996 and 2008). Since that period, the quality level of “usual care” of people with AD have improved that in nowadays caregivers counseling and support, notably on BPSD management or burden prevention, have become part of the “daily routine care”. Consequently, demonstrating a positive impact of such interventions is not easy. Lastly, as reported, the results of the host trial THERAD are balanced, since our intervention did not demonstrate any impact on the caregiver’s burden, a well-known NHP risk factor.

We did not find the patient’s gender to have any effect (whereas an increased risk in male participants once reported)<sup>7</sup>. No gender-differentiated results were found for the caregivers either.<sup>34</sup> Measuring the impact of gender in THERAD was challenging because the majority of the caregivers were women (66%), as in France at the time we conducted THERAD and in the literature.<sup>35</sup> In the light of the closing gender gap in life expectancy, men are likely to be providing more direct care to their partners, with an unknown potential impact on NHP.<sup>34,36</sup> A recent review underlines the increasing attention on gender analyses in this literature and identifies gaps in current research.<sup>35</sup>

THERAD has several limitations. Firstly, as previously mentioned, the decision leading to NHP is complex. It depends on the sociocultural context, and the national policies and health care system, which can be taken into account but not “modified” by a medical intervention. Information on some other important factors such as family representation, financial resources, caregiver comorbidities or distance to NH was not available. Secondly, the study was primarily designed to assess the impact of an educational intervention on the quality of life of people with AD and not to study time to their NHP.<sup>9</sup> However, since we observed numerous NHPs in the first year of follow-up, we then decided to collect more data to this effect by following our cohort for one more year.

The main strengths of the study are the large population comprising 196 dyads, a regularly updated data collection, with low attrition and an innovative dyadic approach. From a methodological point of view, the Cox modelling using time-dependent covariables appears to be robust. Lastly, our results could have some implementations in clinical practice.

Indeed, interventions targeting modifiable caregiver risk factors (burden) and patient risk factors (autonomy, BPSD) should first aim to pursue the dyad's goal to "stay at home".

Clinicians must be aware of the risk factors of "high caregiver burden": gender (female), low educational level, higher amount of time spent caregiving, depression and social isolation.<sup>37,38</sup> This subpopulation of caregivers is at higher risk of shouldering a high burden, which is itself a risk factor of NHP, as found in the literature mentioned above and in our work. Specific interventions targeting this subpopulation could be envisaged using psychosocial interventions that have already been proven to be effective.<sup>37,38</sup> It is crucial to provide timely support for caregivers at the time of diagnosis, and refer them to appropriate services such as national organisations, local agencies, family associations, and respite care,<sup>38</sup> notably through online resources. Besides the responsibility to recognize a real caregiver burden, the physician must also understand its implication on the health and well-being of the person with AD and implement strategies to alleviate this.

In terms of interventions for people with AD, actions to promote autonomy have been tested in trials. These have shown, for example, that physical activity is very effective in maintaining autonomy in basic activities of daily living (ADL) in older adults with dementia.<sup>39</sup> There is thus a need to design trials aiming to maintain the level of autonomy in both instrumental and basic ADL in people with AD, in order to support the decision to "stay at home".

Lastly, the disturbing symptom of disinhibition is a particularly difficult target of pharmacological and non-pharmacological interventions and the management of productive BPSD remains a major issue.<sup>40</sup> The caregiver burden can be alleviated by BPSD management, such as training, which has proved to be effective in the literature, especially when implemented early.<sup>40</sup>

The status of offspring caregiver needs to be taken into account when designing interventions to delay NHP, by tailoring actions to the specific needs of this subgroup (life-work balance, mental load).

Interventions targeting the "transition" (from home to NH) are also needed since the circumstances of NHP sometimes influence the person's acceptance and the emotional reaction of his or her caregiver (abrupt abandonment of the caregiver role, culpability).<sup>41</sup>



Further studies tailored to the specific needs of subpopulations of caregivers (offspring caregivers and exhausted caregivers) and of people with AD (dependent and with BPSD) are needed.

## CONCLUSION

In our study, a high educational level, a great loss of autonomy and the presence of disinhibition, in people with AD, but also a high level of caregiver burden and the caregiver status (offspring) were independent predictors of NHP among people with mild to moderate AD during a 2-year follow-up period.

Interventions targeting caregivers in order to better identify those at risk of high burden, but also to alleviate this burden, are known in the literature but not always implemented in routine clinical practice. In general, interventions aiming to support the decision to “stay at home” need to take into account the modifiable risk factors of NHP and encompass the entire bio-psycho-social sphere of the dyad.<sup>42</sup>

**Acknowledgments:** We would like to thank the pluriprofessional team of the THERAD study, particularly Audrey Zueras, Marie-Pierre Bautrait and Corine Bonnafous; Celine Caillaud, the French Ministry of Health’s DGOS for their funding; the Toulouse University Hospital research and innovation team, Marie-Elise Llau and Fatiha Boudouh-Ponsard; all participants (patients and caregivers); and the Mederic Alzheimer Foundation for the research scholarship.

**Funding:** This study was funded by the French Ministry of Health (DGOS) (Grant PREQHOS 2011: Afssaps: 2012-A00301–42). The author received a national research scholarship (PhD 2018) from the Mederic Alzheimer Foundation (financial support for the communication and dissemination of results once the study was completed) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01796314>).

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

**Ethical Approval and Consent to Participate:** The study protocol was approved by the French agencies at the French Ministry of Health (CNIL and ANSM (2012-A00301–42)). It was also approved by the institutional review board (IRB) of South-West France, the *Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Ouest*.

## REFERENCES

1. Okura T, Plassman BL, Steffens DC, Llewellyn DJ, Potter GG, Langa KM. Neuropsychiatric symptoms and the risk of institutionalization and death: the aging, demographics, and memory study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:473-481.
2. Lefebvre des Noettes V. [Ethics of consent surrounding admission to a geriatric institute]. *Soins* 2019;64:49-51.
3. Thomas P, Lalloué F, Preux PM, et al. Dementia patients caregivers quality of life: the PIXEL study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:50-56.
4. Hajek A, Brettschneider C, Lange C, et al. Longitudinal predictors of institutionalization in old age. *PLOS ONE* 2015;10:e0144203.
5. Toot S, Swinson T, Devine M, Challis D, Orrell M. Causes of nursing home placement for older people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr* 2017;29:195-208.
6. Andel R, Hyer K, Slack A. Risk factors for nursing home placement in older adults with and without dementia. *J Aging Health* 2007;19:213-228.
7. Lippa M, Luck T, Weyerer S, König HH, Brähler E, Riedel-Heller SG. Prediction of institutionalization in the elderly. A systematic review. *Age Ageing* 2010;39:31-38.
8. Smith GE, Kokmen E, O'Brien PC. Risk factors for nursing home placement in a population-based dementia cohort. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:519-525.
9. Villars H, Gardette V, Perrin A, et al. Study protocol: randomised controlled trial to evaluate the impact of an educational programme on Alzheimer's disease patients' quality of life. *Alzheimers Res Ther* 2014;6:66.
10. Villars H, Cantet C, de Peretti E, Perrin A, Soto-Martin M, Gardette V. Impact of an educational programme on Alzheimer's disease patients' quality of life: results of the randomized controlled trial THERAD. *Alzheimers Res Ther* 2021;13:152.
11. 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;12:189-198.
12. Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1926-1931.
13. Vellas BJ, Wayne SJ, Romero L, Baumgartner RN, Rubenstein LZ, Garry PJ. One-leg balance is an important predictor of injurious falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:735-738.
14. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970;10:20-30.
15. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-186.
16. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.
17. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med* 2002;64:510-519.
18. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980;20:649-655.
19. Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F. [Development and contribution to the validation of a brief French version of the Yesavage Geriatric Depression Scale]. *Encéphale* 1997;23:91-99.
20. Boyer F, Novella JL, Morrone I, Jolly D, Blanchard F. Agreement between dementia patient report and proxy reports using the Nottingham Health Profile. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:1026-1034.
21. Yaffe K, Fox P, Newcomer R, et al. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. *JAMA* 2002;287:2090-2097.
22. Afram B, Stephan A, Verbeek H, et al. Reasons for institutionalization of people with dementia: informal caregiver reports from 8 European countries. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:108-116.
23. Dufournet M, Dauphinot V, Moutet C, et al. Impact of cognitive, functional, behavioral disorders, and caregiver burden on the risk of nursing home placement. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20:1254-1262.

24. Andrén S, Elmståhl S. Effective psychosocial intervention for family caregivers lengthens time elapsed before nursing home placement of individuals with dementia: a five-year follow-up study. *Int Psychogeriatr* 2008;20:1177-1192.
25. Luppá M, Riedel-Heller SG, Stein J, et al. Predictors of institutionalisation in incident dementia—results of the German Study on Ageing, Cognition and Dementia in primary care patients (AgeCoDe study). *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33:282-288.
26. Nagata T, Shinagawa S, Nakajima S, et al. Classification of neuropsychiatric symptoms requiring antipsychotic treatment in patients with Alzheimer's disease: analysis of the CATIE-AD study. *J Alzheimers Dis* 2016;50:839-845.
27. Isik AT, Soysal P, Solmi M, Veronese N. Bidirectional relationship between caregiver burden and neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease: a narrative review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019;34:1326-1334.
28. Gaugler JE, Yu F, Krichbaum K, Wyman JF. Predictors of nursing home admission for persons with dementia. *Med Care* 2009;47:191-198.
29. Nihtilä E, Martikainen P. Household income and other socio-economic determinants of long-term institutional care among older adults in Finland. *Popul Stud (Camb)* 2007;61:299-314.
30. Gaugler JE, Kane RL, Kane RA, Newcomer R. Early community-based service utilization and its effects on institutionalization in dementia caregiving. *Gerontologist* 2005;45:177-185.
31. Eldh AC, Carlsson E. Seeking a balance between employment and the care of an ageing parent. *Scand J Caring Sci* 2011;25:285-293.
32. Conde-Sala JL, Garre-Olmo J, Turró-Garriga O, Vilalta-Franch J, López-Pousa S. Differential features of burden between spouse and adult-child caregivers of patients with Alzheimer's disease: an exploratory comparative design. *Int J Nurs Stud* 2010;47:1262-1273.
33. Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Levin B. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276:1725-1731.
34. Mc Donnell E, Ryan A. Male caregiving in dementia: a review and commentary. *Dementia (London)* 2013;12:238-250.
35. Arbel I, Bingham KS, Dawson DR. A scoping review of literature on sex and gender differences among dementia spousal caregivers. *Gerontologist* 2019;59:e802-e815.
36. Robinson CA, Bottorff JL, Pesut B, Oliffe JL, Tomlinson J. The male face of caregiving: a scoping review of men caring for a person with dementia. *Am J Mens Health* 2014;8:409-426.
37. Adelman RD, Tmanova LL, Delgado D, Dion S, Lachs MS. Caregiver burden: a clinical review. *JAMA* 2014;311:1052-1060.
38. Collins LG, Swartz K. Caregiver care. *Am Fam Physician* 2011;83:1309-1317.
39. Blankevoort CG, van Heuvelen MJG, Boersma F, Luning H, de Jong J, Scherder EJA. Review of effects of physical activity on strength, balance, mobility and ADL performance in elderly subjects with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:392-402.
40. Bessey LJ, Walaszek A. Management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:66.
41. Müller C, Lautenschläger S, Meyer G, Stephan A. Interventions to support people with dementia and their caregivers during the transition from home care to nursing home care: a systematic review. *Int J Nurs Stud* 2017;71:139-152.
42. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ* 2015;350:h369.

### **E Travaux ancillaires**

En complément des travaux énoncés, j'ai eu l'opportunité de prendre part à un projet européen, intitulé « **CARE Campus** », soutenu par l'Institut Européen d'Innovation et de Technologie (European Institute of Technology) (**EIT –Health**) et visant à améliorer les connaissances des aidants principaux dans différents pays d'Europe au travers de cours en ligne de type MOOC (Massive Online Open Courses) <sup>233</sup>.

Ce projet, regroupant plusieurs partenaires européens, institutionnelles et académiques a abouti à la création de contenu pédagogique en ligne. Dans ce projet, j'ai été en charge de la conception du cours n°6 intitulé « **Care for carers** » ( « **Aider une personne âgée un rôle à part entière, conseils et soutien** » dans sa version française), portant sur les différents types d'interventions à proposer à l'aidant principal d'un patient souffrant de maladie d'Alzheimer. L'éducation thérapeutique y a fait l'objet d'un module. Le lien vers le cours est le suivant ["Care for carers" Aider une personne âgée : un rôle à part entière. Conseils et soutien \(fun-mooc.fr\)](https://www.fun-mooc.fr/courses/eit-health/care-for-carers) et la présentation en annexe 8. L'article présentant cette démarche a été publiée dans CARE weekly open access en 2018 <sup>233</sup>.

#### **Publication :**

Melek Somai, Anneliese Lilienthal, Arlinda Cerga, Karen Abbot, **Hélène Villars** et al. **CARE Campus. A European Consortium Model to Support Formal and Informal Caregiving Training** . Care Weekly 2018;2:43-49 Published online November 5, 2018, <http://dx.doi.org/10.14283/cw.2018.12>.

## CARE Campus. A European Consortium Model to Support Formal and Informal Caregiving Training

MELEK SOMAI<sup>1</sup>, ANNELIESE LILIENTHAL<sup>2</sup>, ARLINDA CERGA<sup>1</sup>, KAREN ABBOTT<sup>1</sup>, HELENE VILLARS<sup>4</sup>, BARBARA GOMEZ<sup>5</sup>, JOÃO MALVA<sup>5</sup>, LENA ALKSTEN<sup>6</sup>, STEPHANIE GIRAUD<sup>7</sup>, LAURIE OWEN<sup>8</sup>, FABIEN LANTERRI<sup>9</sup>, SYLVIA NISSIM<sup>10</sup>, CHRISTINE BOUTET-RIXE<sup>11</sup>, MARIO OTTIGLIO<sup>12</sup>, MIKE HODIN<sup>12</sup>, VINCENTE TRAVER<sup>13</sup>, AMIE N HEAP<sup>14</sup>, CAROLINE MANUS<sup>14</sup>, MIIA KIVIPELTO<sup>3</sup>, SUSANNE GUIDETTI<sup>3</sup>, CARL JOHAN SUNDBERG<sup>3</sup>, MARIA HAGSTRÖMER<sup>3</sup>, SUZANNE PATHKILLER<sup>18</sup>, KRISTAL MORALES PÉREZ<sup>3</sup>, MARK BELAN<sup>2</sup>, ALEXANDRA MANSON<sup>2</sup>, GIDEON SHIMSHON<sup>19</sup>, TREVOR BROCKLEBANK<sup>8</sup>, ELIZABETH MUIR<sup>1</sup>, GEORGE LEESON<sup>15</sup>, CHARLES CONSEL<sup>7</sup>, SARAH HARPER<sup>15</sup>, THENG YIN LENG<sup>16</sup>, JAN-OLOV HOOG<sup>17</sup>, ERIC ASABA<sup>3</sup>, LEFKOS MIDDLETON<sup>1</sup>

### Abstract

Today's health and social care systems are facing a challenge in how to effectively address caregiving for ageing populations facing cognitive disorders and frailty. Scholars and policy makers are now identifying a rise of "hidden form of care", e.g. informal caregiving, as a phenomenon in support for ageing populations. Across Europe for instance, the rise in the older old adult population has led to a rapid expansion of the number of carers, both professional (formal) and informal. The latter, representing mostly family members caring for their loved ones, truly represents a "hidden form of care". This can be a problem if formal and informal caregivers are not fully integrated into the healthcare continuum or are not given a systematic support to carry out caregiving in a relevant and safe way. There is currently no comprehensive European-wide legal framework and support mechanisms, in terms of training and education for this group. CARE Campus, an EIT Health programme within the Educational Campus Pillar, is a new model of collaboration between academic institutions, the private sector, and the public sector whose main aim is to support the development of a comprehensive training for formal and informal caregivers in Europe. The initial phase of the development encompasses nine (09) online training modules with a quality control process to ensure that the curriculum is evidence-based, compliant with the national and local regulations, and addresses the needs of caregivers across Europe. The objective is to support formal, informal, and family caregivers and reduce the burden on health care systems, whilst improving the quality of care for older adults.

### Introduction

#### Challenges of Healthcare due to an Ageing Population

Ageing is undeniably one of the major socio-economic and healthcare challenges that societies need to tackle. Its impact on the global economy, public policy, society and healthcare are only just beginning to be fully grasped (1). In Europe, individuals aged 65 and over are expected to reach 30% of the population in the year 2050 (2). Compounded with considerable lifestyle, environmental and genetic factors, ageing is commonly associated with frailty and an increase in the prevalence of non-communicable diseases (NCDs) including dementia, coronary heart disease (CHD), stroke, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cancer, and type

2 diabetes mellitus (DM); all of which are the leading causes of adult death and disability worldwide (3, 4). With the abysmal success rate of the pharmaceutical research and development (R&D), and in the absence of effective therapies, in spite of significant industry efforts in the last two decades (5), persons with dementia require continuous management and care that is costly and inefficient. Regrettably, current models of healthcare services are still mainly focused on episodic and acute illnesses, rather than chronic conditions and long-term care needs. In a recent study, it has been estimated that, in 2015, 46.8 millions people worldwide live with dementia and have an estimated annual healthcare cost of 817 Billion US dollars (6); this expenditure is expected to surpass the trillion US Dollars

Care Weekly 2018;2:43-49

Published online November 5, 2018, <http://dx.doi.org/10.14283/cw.2018.12>

1. Neuro-Epidemiology and Ageing Research Unit, School of Public Health, Imperial College London, United Kingdom;
2. Department of Learning, Informatics, and Medical Education, Karolinska Institutet, Sweden;
3. Department of Neurobiology, Care Sciences, and Society, Karolinska Institutet, Sweden;
4. Gérotopole de Toulouse;
5. University of Coimbra
6. City of Stockholm;
7. INRIA Institut national de recherche en informatique et en automatique;
8. Home Instead Senior Care;
9. Ville de Nice;
10. Kensington Chelsea Social Council;
11. Sorbonne University;
12. Global Coalition on Ageing
13. Universitat Politècnica de València;
14. Abbott Nutrition Health Institute;
15. University of Oxford;
16. Nanyang Technological University;
17. Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institutet, Sweden;
18. Educational technology support, University Library, Karolinska Institutet, Sweden;
19. Digital Learning Lab, Imperial College London

Corresponding to: Melek Somai, Imperial College London, Charing Cross Hospital, St Dunstons Road, London, W6 8RP, [m.somai@imperial.ac.uk](mailto:m.somai@imperial.ac.uk)

<http://www.care-weekly.com/> Vol 2, 2018

En dernier lieu, j'ai exploré le développement de l'ETP dans d'autres champs de la médecine gériatrique en tant co-auteur d'une revue systématique sur l'efficacité de l'éducation thérapeutique du patient en Oncogériatrie, publiée en 2020 <sup>234</sup>.

L'outil que représente l'éducation thérapeutique du patient nous semblait avoir un intérêt dans la patientèle malheureusement croissante du sujet âgé souffrant de cancer en France. Ce travail a consisté en un travail de revue de littérature. Cette revue n'a retrouvé que peu d'essais de bonne qualité méthodologique et une patientèle âgée pas toujours identifiée parmi les sujets atteints de cancer. Une meilleure identification des patients âgés dans les programmes d'ETP est donc nécessaire, à ce stade, pour répondre à leurs besoins.

**Publication :**

M Champarnaud<sup>1</sup>, H Villars, P Girard, D Brechemier, L Balardy, F Nourhashémi. **Effectiveness of Therapeutic Patient Education Interventions for Older Adults with Cancer: A Systematic Review. J Nutr Health Aging. 2020;24(7):772-782 (annexe 9).**

## VII DISCUSSION

A l'heure où nous avons conçu puis mené l'essai THERAD, la littérature retrouvait essentiellement des essais d'interventions psychoéducatives<sup>146,153</sup> ou psychosociales<sup>154</sup> menés à destination des aidants<sup>85</sup> comme discuté dans la première partie de ce travail. Les interventions psychosociales, très diverses, souvent multidimensionnelles, allant du conseil, au soutien psychologique, des thérapies cognitivocomportementales, à la réminiscence thérapie notamment<sup>87</sup> ne comprenaient pas systématiquement de part éducative. C'est d'ailleurs toujours le cas actuellement comme nous allons le discuter. En outre, parmi elles, les interventions ayant une part éducative, appelées « psychoéducatives », proposaient et proposent toujours quasiment systématiquement une part psychologique (soutien psychologique et/ou répit associé<sup>154,194,235</sup>). Seule une intervention psychosociale comportant un important aspect éducatif avait étudié la qualité de vie, des deux membres du couple d'ailleurs -et heteroevaluée pour le patient- sans résultat<sup>154</sup>.

### *A Discussion des résultats :*

#### *1 Impact de l'ETP sur la qualité de vie du patient*

Dans nos travaux, la qualité de vie des patients heteroévaluée par les aidants n'est pas significativement améliorée par une intervention de type ETP, alors qu'elle l'est lorsqu'auto-évaluée par le patient. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer ce résultat contrasté, qui illustre bien sûr l'existence de différences de perception de la qualité de vie du patient entre aidant et patient déjà connues<sup>174,176,177 179</sup>, confirmées depuis<sup>194</sup> et en relation avec des facteurs que nous avons évoqué : dépression de l'aidant<sup>177,180 181</sup>, épuisement<sup>179,181</sup> ou SPCD du patient<sup>179</sup> étant les plus retrouvés. Ces hypothèses ont été discutées dans notre première publication. Elles sont celles, on ne peut l'écarter, d'une absence d'efficacité de l'intervention, d'une absence de perception de l'efficacité par l'aidant pour des raisons méthodologiques (choix du critère de jugement, contenu de l'intervention, choix du design etc...), mais aussi enfin d'une éventuelle efficacité de l'intervention perçue par le patient uniquement. Cette possibilité souligne l'intérêt de la double perspective dès lors qu'elle est assortie d'efforts méthodologiques limitant les biais d'évaluation<sup>160,173,174,177,179,180</sup>.

### ***a Le choix du design de l'essai :***

Dans THERAD, il est possible que le groupe de comparaison ait reçu de manière non intentionnelle une forme de soutien car l'amélioration de la qualité de vie dans les deux groupes n'est pas commun<sup>162,178</sup>. En effet, les aidants du groupe de comparaison étaient rappelés une fois par semaine, à la fréquence des sessions collectives du groupe intervention, pendant 4 semaines (Figure 1 page 34). Sans l'attention portée au groupe contrôle, nous aurions pu imaginer démontrer une efficacité, certes difficile à distinguer ensuite de l'impact de l'intervention en elle-même. C'était un choix méthodologique.

### ***b La qualité de vie du malade heteroévaluée en tant que critère de jugement***

Notre étude rapporte donc un résultat nuancé, contrasté, selon l'évaluateur de la qualité de vie du patient. Le choix de l'hétéroévaluation, explicité précédemment, a été assorti de choix méthodologiques pour limiter les biais (groupe contrôle, contenu de l'intervention) et associé à une autoévaluation. Avant le contenu de l'intervention, discutons le choix de l'échelle. L'échelle choisie, la QOL de Logsdon, était communément utilisée chez les patients à domicile, en hetero et autoévaluation<sup>187</sup>, validée en français jusqu'au stade sévère de la MA. Sa validité interne et ses qualités conceptuelles étaient reconnues comme bonnes<sup>187,188</sup>. D'autres échelles de qualité de vie existaient mais n'étaient pas utilisables à l'époque car soit non validées en auto-questionnaire (pour la double perspective) soit non adaptées en version française<sup>184,236</sup>. Dans l'essai Danois DAISY par exemple c'est l'European quality of life visual analogue scale (EQ-VAS)<sup>237</sup> qui avait été utilisée, pour le patient et pour l'aidant d'ailleurs, dans une version adaptée transculturellement en danois, sans résultat sur l'un ni l'autre<sup>154</sup>. Notons que cette échelle générique, manquait de spécificité pour l'un et l'autre des membres de la dyade. Depuis, l'Alzheimer Disease Related Quality of Life (ADRQL) a émergé comme un outil aux bonnes qualités métrologiques<sup>238</sup> mais la QOL de Logsdon reste reconnue<sup>184</sup>. Notons d'une manière générale le problème majeur de **l'adaptation transculturelle de ce type d'outil**<sup>239</sup>

Dans l'hypothèse d'une absence d'efficacité perçue par l'aidant en raison de ce choix, notons d'abord que l'hétérogénéité des profils de notre échantillon est grande, en terme de stade de la maladie, et que les déterminants de la qualité de vie sont différents selon les stades. Elle se lie aux fonctions cognitives au stade léger puis à l'autonomie aux stades modérés à modérément sévère<sup>178,179,203</sup>. Cette atteinte cognitive, déterminant de la qualité de vie au stade léger<sup>178,179,203</sup> n'est naturellement pas modifiée par les interventions psychéducatives<sup>154,194</sup>. Il était donc complexe d'obtenir un



effet à chaque stade de la MA. Ensuite, la majorité des patients de THERAD étaient aidés par des enfants (56 %) dont on sait qu'ils évaluent la qualité de vie plus basse que les conjoints en général et qu'ils peuvent présenter des facteurs qui sont des biais connus d'évaluation<sup>176,178</sup> comme le fardeau<sup>174,240</sup> (dans THERAD 70% des aidants avaient un fardeau modéré ou élevé (score de Zarit >20 (moyenne 30.9)).

Nous pouvons toutefois aussi faire l'hypothèse d'un effet possible de l'intervention, perçu par le patient mais non par l'aidant. Notons en effet que l'effet positif sur la qualité de vie autoévaluée à 2 et 6 mois disparaît à 12 mois, alors que la littérature nous indique, nous l'avons dit, qu'elle est stable dans le temps dans notre population<sup>162,178</sup>. Il est imaginable que l'intervention ait eu un effet précoce et court sur le patient. De même, dans nos analyses en sous-groupes, il existe une tendance à la hausse de la qualité de vie dans le groupe intervention et à la baisse dans le groupe contrôle dans le sous-groupe des patients à un stade modéré de la MA (avec un MMSE entre 15–20) alors que l'on pouvait s'attendre à une stabilité dans les deux groupes<sup>175</sup>. La stabilité du score autoévalué chez les patients, est connue de la communauté des chercheurs et liée à l'atteinte mnésique - le patient n'étant plus à même de juger d'un changement d'état par rapport au passé<sup>162,178</sup> - et à la nature conceptuelle de certains items (estime soi). Ces résultats pourraient donc plaider pour un effet potentiel mais uniquement transitoire de l'intervention chez les patients au stade modéré.

Pour éclairer nos résultats, et en ce qui concerne les autres critères de jugement secondaires du patient, choisis pour leur lien avec la qualité de vie, nous ne démontrons pas d'efficacité de l'ETP sur eux et sommes en accord avec la littérature pour certains puisque les interventions éducatives sont sans effet notamment sur la cognition du patient<sup>154</sup> ou l'autonomie<sup>151</sup>. En revanche nous ne retrouvons pas d'effet sur les SPCD, qui pouvaient être attendus<sup>34</sup>. Pour expliquer ce point, notons que l'intervention n'a pas été conçue pour cela puisque ce sont les interventions comportementales plus proches du "coaching comportemental" qui montrent une efficacité<sup>45</sup> et que notre population a un niveau de SPCD relativement bas par rapport aux autres cohortes de SPCD (NPI moyen 21)<sup>189</sup>. Considérant que ce type d'intervention marche sur les SPCD<sup>34</sup> et que les SPCD impactent la qualité de vie auto<sup>174</sup> et hétéroévaluée<sup>174</sup> une population de patients présentant des SPCD plus sévères aurait probablement été une meilleure cible pour obtenir un effet.

### ***c Le contenu et le format de l'intervention***

Comparer notre intervention à celles de la littérature reste complexe en raison de la part culturelle des interventions elle-mêmes<sup>5 241</sup> (rôle et statut d'aidant différent selon les pays, organisation des soins et de l'aide à domicile dépendant des politiques des différents pas etc...) et de la problématique générale d'adaptation transculturelle des outils de mesure, déjà évoquée. Rappelons que deux essais étaient proches de notre approche à l'époque, l'essai DANOIS Daisy<sup>154</sup> portant sur 330 malades à un stade léger et leurs aidants, et testant une intervention psychosociale multicomposante longue (8 à 12 mois) avec des sessions de conseil (7), un suivi téléphonique prolongé et une part éducative sous la forme d'un programme de 5 cours de deux heures, proche de notre format. Cependant il n'avait pas démontré d'efficacité sur la cognition du malade (MMSE)<sup>209</sup>, sa dépression (Cornell scale)<sup>242</sup> ni sur la qualité de vie des deux membres du couple et hétéroévaluée pour le patient sur EQ VAS<sup>237</sup>. La population de cet essai était plus jeune que la notre (>50 ans). Les auteurs confirment cette absence d'efficacité dans le suivi à 3 ans d'ailleurs<sup>194</sup>. L'essai AIDMA quant à lui, ne démontrait pas d'effet d'un programme de 12 sessions psychoéducatives de groupe (pour les aidants), de 2 heures à raison par semaine pendant 3 mois, sur l'autonomie du malade âgé (>65 ans) sur la Disease Assessment Scale for Dementia (DAD)<sup>243</sup>, chez 167 malades à un stade léger à modéré et leurs aidants. Fréquemment, les interventions psychosociales testées<sup>87</sup> ne comprenaient pas de part éducative<sup>244</sup>, et n'en comprennent d'ailleurs toujours pas systématiquement<sup>88</sup>. Pour finir, les interventions les plus « psychoéducatives » avaient et ont quasiment toujours une part de soutien psychologique et/ou de répit associé<sup>154,194,235</sup>.

L'intervention de THERAD était proche du contenu éducatif de celles des interventions multidimensionnelles les plus efficaces<sup>120</sup> et conçue pour être différente des interventions sans efficacité démontrée (cours moins magistraux que dans DAISY<sup>154,194</sup>, intensité du programme allégée par rapport à AIDMA<sup>151</sup>). Notre contenu n'était pas mixte (comme celui de DAISY par exemple, c'est-à-dire d'un côté des conseils et des « cours magistraux » et de l'autre un soutien téléphonique) mais incluait l'aidant dans une démarche proactive d'apprentissage<sup>195</sup> sans le considérer comme le récipiendaire passif d'un contenu magistral<sup>151,154,194</sup>, ce qui est bien conforme à la philosophie de l'ETP. Depuis, un contenu quasi uniquement éducatif n'a toujours pas été testé et c'est bien l'approche multidimensionnelle qui émerge<sup>88 245</sup>. La revue systématique de Dickinson et al en 2017 a montré une efficacité d'interventions « psychosociales avec composantes éducatives » sur le fardeau et l'entrée en EHPAD<sup>246</sup> et une métaanalyse de Walter et al en 2020<sup>88</sup>, sur le fardeau seulement. Ces travaux proposent la part éducative dans une offre multidimensionnelle associée par exemple aux coping strategies<sup>247</sup>. Ces interventions psychoéducatives multidimensionnelles, démontrent aussi une efficacité sur d'autres symptômes de l'aidant (anxiété, stress, dépression)<sup>5</sup> mais aussi sur le

transfert de compétences aux aidants si ils sont proactifs (ce qui est donc le cas en ETP) <sup>195</sup> . La part de soutien aux aidants s'avère dans la littérature récente essentielle <sup>245</sup>, peut-être l'avions nous sous-estimée ? Les expériences d'ETP dans les autres maladies chroniques nous invitaient à proposer l'ETP tôt, avant le stade d'épuisement l'aidant, pour une disponibilité des participants aux apprentissages, d'où notre choix.

Concernant la durée de l'intervention, celle de THERAD était courte car les interventions longues ne montraient pas d'impact dans la littérature (3–12 months) <sup>151,154</sup> , même si ,en théorie, l'ETP se doit d'être un processus long et continu, dynamique et évolutif.

Avec THERAD nous avons essayé de créer une intervention qui permette aux patients de voir l'attitude l'aidant se modifier par l'acquisition de connaissances sans spécifiquement réduire leur fardeau ni améliorer leur humeur, facteurs dont nous savions qu'ils influençaient l'hétéroévaluation de la qualité de vie du patient <sup>160,180</sup>. L'hypothèse était celle d'une modification de leurs attitudes impactant secondairement potentiellement positivement la QOL du patient comme décrit dans la littérature <sup>248</sup> mais pas de manière systématique d'ailleurs <sup>249</sup>. Dans l'essai AIDMA, l'aidant a vu significativement s'accroître sa compréhension de la maladie et son sentiment de compétence à faire face (coping) mais sans que cela ne modifie le bien être du patient secondairement <sup>151</sup>. Ces éléments n'ont pas été recueillis dans THERAD malheureusement, ce qui sera discuté dans les limites. Un critère intermédiaire tel qu'une échelle de connaissance <sup>195</sup> ou de sentiment de compétence <sup>250</sup> auraient quand même été utile pour juger de l'effet de d'une intervention éducative, mais nous ne souhaitons pas en rester là.

Il est possible enfin que notre intervention ait manqué de sessions communes entre aidants et patients (utiles pour les capacités de communication et la cognition sociale des maladies longtems conservés, et pour répondre au besoin de connexion sociale des patients identifiés dans les travaux)<sup>251</sup>. Depuis, Piersol et al ont montré que des sessions permettant un travail sur les capacités de communication des aidants amélioreraient la qualité de vie du patient <sup>252</sup>

Nos travaux ancillaires et la littérature actuelle sur le sujet <sup>233,253</sup> nous invitent enfin à penser l'importance des nouvelles technologies de l'information et de la communication dans les interventions éducatives (Massive On line Open Courses (MOOC)), surtout depuis l'émergence de la pandémie de COVID 19.

## **2 Impact sur l'aidant (fardeau et qualité de vie)**

Nous n'avons pas démontré d'efficacité de l'intervention sur le fardeau de l'aidant, chez les aidants de THERAD, âgés en moyenne de 65 ans, ni sur leur qualité de vie évaluée par la NHP<sup>33</sup> alors que la littérature en rapporte<sup>3 198 145 153 22</sup>. Plusieurs hypothèses peuvent l'expliquer. Tout d'abord, comme évoqué, notre intervention n'était pas conçue pour alléger le fardeau de l'aidant (pas de composante de soutien ou de répit qui étaient et sont toujours efficaces sur le fardeau) ni amoindrir les SPCD (pas de composante de management)<sup>45</sup>, mais bien pour transférer de la connaissance en faisant l'hypothèse que l'attitude globale de l'aidant se modifie grâce à l'acquisition de connaissances. Cependant la notion de fardeau est importante pour étudier son rôle de médiateur des résultats principaux. Dans le sous-groupe des aidants les plus épuisés, l'intervention semble efficace puisque l'aidant et le patient perçoivent tous deux une amélioration significative de la qualité de vie du malade, même si le fardeau en lui-même n'était pas allégé (article 1). Notons quand même que le sentiment de fardeau est lent à s'amoinrir en général, entre 3 et 6 mois<sup>192</sup>. Notons également que, d'un côté, les interventions visant spécifiquement à alléger le fardeau de l'aidant sont plus efficaces chez les aidants enfants<sup>112</sup>, or notre recrutement a conduit, de manière hasardeuse, à la présence de plus d'enfants aidants que de conjoints et que d'un autre côté les interventions éducatives (visant à conférer de la connaissance et des aptitudes) démontrent une efficacité surtout chez les conjoints<sup>119,120</sup>. Cependant, notre résultat dans le sous-groupe des aidants les plus épuisés invite à penser que l'intervention, bien que non pensée pour cela, pourrait avoir une efficacité chez des aidants conjoints très épuisés, mais que ce fardeau n'influence pas l'évaluation de la qualité de vie du patient par l'aidant, car non allégé par l'intervention.

Concernant la qualité de vie de l'aidant, l'absence d'impact que nous retrouvons n'est pas en accord avec la littérature puisque les interventions psycho éducationnelles améliorent la qualité de vie de l'aidant, dans une revue récente<sup>252</sup>. Il est possible que l'échelle NHP choisie soit une échelle de qualité de vie trop "en lien avec la santé" (Health related)<sup>254</sup> et pas assez "disease specific"<sup>255</sup>. En effet, la qualité de vie de l'aidant du malade d'Alzheimer dépend de plusieurs éléments d'après une métaanalyse récente : du fait de vivre avec le malade (cohabitant), du niveau de demande d'aide du patient, du fait d'être conjoint, de l'anosognosie et du manque d'insight du patient ne permettant pas à l'aidant d'être reconnu dans son rôle d'aidant, de son dépression et sa anxiété, son niveau stress et de burn out, des aides reçues (reflétant un bas niveau de revenu), et de l'indépendance de l'aidant<sup>169</sup>. Ce qui altère également la qualité de vie de l'aidant est l'isolement dans lequel il ou elle se sent mis ou se place lui-même<sup>77</sup> en raison de ce que les auteurs anglosaxons nomment le "STIGMA" de la maladie d'Alzheimer associée à des représentations fortement négatives notamment liées à l'idée de mort sociale<sup>62, 63</sup>. Au vu de ces données, il semble important de faire le choix d'une

échelle non générique mais spécifique, et surtout moins liée à la santé (health related) mais plus au stigma et au lien social (reconnaissance) <sup>191</sup> comme la « caregiver-targeted quality-of-life measure » (CGQOL) <sup>256</sup> qui n'était pas encore complètement validée à l'époque, mais pointée ensuite comme l'un des meilleurs outils <sup>169,255</sup>.

Soulignons que d'autres facteurs impactent la qualité de vie des aidants enfants, notamment le fait de cohabiter comme montré dans la littérature <sup>169</sup> et en France. Par exemple, les aidants enfants cohabitant sont moins souvent en couple ( 26 % contre 71 % des aidants enfants non cohabitant) et plus souvent au chômage (12 % vs 7%) selon la DREES <sup>82</sup>.

### ***B Concevoir de futures interventions de type ETP***

Nos résultats, croisés avec ceux de la littérature publiée depuis et que nous venons de rappeler <sup>252 88 194,235</sup>, suggèrent l'intérêt de poursuivre l'évaluation de ce type d'intervention, selon deux idées. Celle qu'il pourrait être pertinent de poursuivre sur la voie de ce type d'intervention à la condition de mieux cibler les sous populations d'intérêt et de choisir, pour elles, les critères de jugement le plus pertinents. Celle qu'il faudrait au contraire modifier l'intervention, et notamment l'inclure dans une offre multidimensionnelle, si l'on veut poursuivre les objectifs de qualité de vie des deux membres de la dyade.

#### ***1 Quelles populations cibles d'aidants et de patients?***

##### **Quelles sous population de patients?**

Nos travaux invitent à penser que ce type d'intervention pourrait être efficace chez les patients à un **stade modéré et ayant des SPCD plus sévères**. En tous les cas, ce type d'intervention ne démontre pas d'efficacité sur la cognition <sup>194</sup>. Sur les SPCDn des travaux récents montrent que ce sont des interventions éducatives plus proches du "coaching" qui ont une efficacité, impactant la qualité de vie d'ailleurs secondairement, puisque les SPCD l'influencent <sup>45</sup>.

##### **Quelles sous-populations d'aidants cibles pour une intervention d'ETP?**

L'intervention a un effet chez les aidants les plus épuisés, sans toutefois alléger le fardeau. Il pourrait donc être pertinent de **viser la sous-population des aidants épuisés**, en visant soi, malgré tout, l'allègement de leur sentiment de fardeau soit, l'entrée en EHPAD –pour rester dans la logique du bénéfice sur le patient. Concernant le sentiment de fardeau, il est lui-même prédicteur d'entrée en EHPAD dans nos travaux et dans la littérature <sup>112,113,117</sup>. En outre les interventions éducatives sont

efficaces à la fois sur le fardeau <sup>152 153</sup> l'entrée en EHPAD<sup>119,150</sup> même si ce dernier résultat est controversé depuis <sup>121 88</sup>. Il s'agit donc d'une piste intéressante mais, à l'époque, nous n'avions pas voulu faire du fardeau de l'aidant un critère de jugement car d'une part, il était peu original, et d'autre part il ne correspondait pas à notre choix d'améliorer le bien-être du malade. Depuis, il a en outre été montré que ce sont plutôt les interventions psychosociales (de soutien et de répit) qui ont la meilleure efficacité sur ce critère <sup>88</sup>.

Dans THERAD, le statut d'aidant ou d'enfant, sur les analyses en sous-groupe n'est pas associé à un effet de l'intervention. Si le statut n'a pas d'effet, les effets de l'âge n'ont pas pu être étudiés car très colinéaires avec le statut d'aidant enfant ou conjoint. L'âge moyen dans THERAD était de 65 ans, c'est-à-dire élevé, reflétant la tendance globale du vieillissement des aidants <sup>82,83</sup>.

Aussi, pour mieux caractériser ces aidants, et comprendre en quoi nous étions possiblement passé à côté de leurs enjeux dans l'essai (pas d'impact sur le fardeau ni la qualité de vie), nous avons essayé d'étudier les caractéristiques d'aidants âgés d'un autre base de données, celle de l'HJFPD (âgés de 82 ans en moyenne). Dans cette population le pourcentage des aidants auto déclarés parmi ces sujets est de 8%, plus basse que dans la population du même âge <sup>101</sup> ce qui reflète une probable non-déclaration du statut d'aidant chez certains sujets. Parmi les problématiques spécifiques chez des aidants plus âgés nous avons identifié une certaine prévalence du syndrome de fragilité (43%), certes plus élevée qu'en population générale du fait du recrutement, et plus élevée que dans la population des aidants âgés de la littérature 26% <sup>202</sup> contre 10,7% en population générale <sup>257</sup>. En effet l'HJFPD est dédié à l'accueil de sujets préalablement "screenés" par un outil développé par notre équipe le Gerontopole Frailty Screening Tool (GFST) <sup>218</sup>.

Dans notre article (article 2) les scores de fragilité ne sont pas significativement différents entre le groupe des aidants et celui des non aidants de plus de 65 ans. De manière intéressante, nous avons identifié la surreprésentation du genre masculin et consommation accrue d'alcool (article 2). Il faut noter qu'à l'époque de nos travaux, aucune équipe ne s'était intéressée aux aidants âgés ce qui a été fait depuis <sup>202</sup>. La littérature a depuis identifié l'épuisement moral et le véritable "burn out" <sup>74,75</sup> comme risque inhérent au rôle d'aidant <sup>202</sup>. La consommation d'alcool accrue chez les aidants dans nos travaux est peut-être à considérer comme une traduction de ce risque mais bien sûr cette hypothèse serait à vérifier. Certaines publications nous invitent à penser que les aidants âgés sont peut-être plus exposés à ce burnout, lui-même possible facteur de fragilisation au moins cognitive <sup>258</sup>. Nos travaux ne le démentent pas sans le prouver pour autant. Il est possible que les outils actuels prennent insuffisamment en compte la fatigue morale (fatigue compassionnelle et/ou burn-out) ce

que certains ont noté <sup>224</sup>. Le vieillissement de l'aidant doit faire en lui-même l'objet d'une attention particulière et sa santé en général pour éviter les situations de rupture (entrée en EHPAD) <sup>202</sup>.

L'outil ETP pourrait avoir tout son intérêt chez les aidants dans les conduites de type consommation excessive d'alcool comme mise en évidence dans ce travail (article 2) mais aussi de psychotropes <sup>135</sup>. L'ETP pourrait également être utile dans la prévention du syndrome de fragilité chez les aidants même si ce sont plutôt des interventions de type "promotion de la santé" ou "éducation à la santé", menées chez le sujet pré fragile qui démontrent un effet <sup>259</sup>. Ceci permettrait de rajouter une valence médico-sociale et d'envisager la fragilité sous un angle moins médical <sup>260</sup>

**Ce type d'intervention** pourrait donc être testé **chez des aidants âgés, possiblement fragilisés par ce rôle d'aidant (préférentiellement les conjoints)** avec des objectifs de **comportement en santé et de prévention**, en prenant en compte ce qui impacte leur **qualité de vie (isolement, stigma social)** <sup>62-64</sup>, les éléments liés à leur **style de vie** (consommation d'alcool et psychotropes par exemple) mais aussi en lien avec le **vieillessement** (syndrome de fragilité), en choisissant les critères de mesure de l'efficacité.

Enfin dans nos travaux (article 3), c'est le fait d'être un aidant enfant, donc plus jeune, qui est un associé à l'entrée en EHPAD des patients, elle-même connue pour être en partie liée à l'épuisement des aidants <sup>112,113,117</sup>.

Ces éléments plaident conjointement pour une catégorisation de sous-populations d'aidants **selon le statut (enfant ou conjoint)** à cibler dans de futures interventions éducatives pour élaborer le contenu éducatif, malgré l'absence de différence dans THERAD, peut-être au moins en partie liée à un manque de puissance statistique. Durant le déroulement de l'essai nous avons d'ailleurs observé que les enjeux des enfants et des conjoints étaient différents, comme cela est connu dans la littérature <sup>261</sup> (équilibre vie familiale/vie professionnelle ; charge mentale pour les uns (enfants) conciliation des rôles (épouse/fille/grand-mère), santé physique pour les autres (conjoints). Le sentiment de fardeau et les problématiques financières étant communes <sup>262</sup>

## **2 Quels critères de jugement?**

### **La qualité de vie du patient**

Si nous souhaitons poursuivre dans cette voie de l'ETP et si l'on continue à viser la qualité de vie du patient, nos travaux invitent à penser qu'il faudrait cibler des sous-population de patients (BPSD et stade modéré) dans des dyades ou les aidants sont les plus épuisés. Il faudrait inclure l'intervention dans une part multidimensionnelle <sup>88</sup> et garder, en tous les cas le double point de vue <sup>174,182</sup>. Une

échelle intermédiaire aurait éclairé les résultats: échelle de connaissance <sup>195</sup> ou de sentiment de compétence <sup>250</sup> même si cette compétence de l'aidant n'est pas toujours corrélée à une amélioration de la qualité de vie du patient ensuite<sup>248</sup>. C'est une limite de nos travaux. Enfin de nombreuses échelles de qualité de vie du patient atteint de MA ont été décrites <sup>161,184</sup> (annexe 4) , selon le lieu de vie du malade, le caractère utilisable en hetero ou autoevaluation notamment, et il semble que la QOL AD garde toute sa pertinence.

### **Le fardeau**

Le sentiment de fardeau est prédicteur d'entrée en EHPAD dans nos travaux (article 3) et dans la littérature<sup>105,,106,110</sup>. D'autre part les interventions éducatives sont efficaces sur lui <sup>134,138,144 197</sup>. Il pourrait donc être choisi. Cependant nous avons fait d'autres choix car celui ci nous semblait peu original et ne correspondant pas à notre choix d'améliorer le bien-être du malade. En outre ce sont plutôt les interventions psychosociales, de soutien et de répit qui marchent le mieux sur ce critère et non les purement éducatives <sup>197</sup>, nous exposant donc à un plus faible effet <sup>88</sup>.

### **Le délai d'entrée en EHPAD**

Pour viser le délai d'entrée en EHPAD, nos travaux montrent (article 3) que certains facteurs modifiables prédicteurs sont accessibles à l'ETP. Les facteurs prédicteurs cibles d'interventions éducatives seraient les SPCD (ici désinhibition) ce qui est en accord avec la littérature <sup>112,116</sup> mais aussi le niveau de dépendance <sup>112,113,116</sup> et le fardeau que nous venons d'évoquer.

Une revue de Dickinson et al en 2017 confirme les travaux de Mittelman en 2006, montrant un impact des interventions psychoéducationnelles à la fois sur le fardeau et l'entrée en EHPAD, liés <sup>119,246</sup>. Là encore, il faudrait en concevoir le contenu selon le statut de l'aidant, car le statut d'enfant est identifié comme facteur prédicteur dans nos travaux, cependant les essais positifs le sont chez les conjoints <sup>119</sup>. C'est le fait d'être veuf <sup>115</sup> et de vivre seul <sup>113,118</sup> qui ont été trouvés comme prédicteurs d'entrée en EHPAD chez le patient, de manière moins évidente chez les aidants.



### **3 La dyade, une cible en elle-même?**

Depuis cinq ans environ, l'idée d'enjeux spécifiques à chaque dyade et la nécessité d'une approche « dyadique » des interventions se répand. Les travaux ayant pour cible cette dyade sont en plein essor<sup>199 200 201</sup>. Notamment chez les malades jeunes<sup>263</sup>. Notons une volonté déjà ancienne de cibler les deux membres du couple, comme par exemple dans l'essai New-yorkais de Callahan en 2006 visant à améliorer la qualité de vie des deux individus, efficace sur la qualité de vie du patient, le fardeau et la dépression. Cette intervention de type « collaborative care management » par téléphone comprenait une certaine part éducative<sup>122</sup>.

C'est l'approche dyadique que nous avons choisie en 2011, mais qui s'est avéré être un défi, pour toutes les raisons évoquées précédemment (patient "sujet de soin" mais caractéristiques propres de la maladie entravant son engagement plein et entier dans une intervention éducative, nécessité de définir sa place en tant que bénéficiaire, difficultés pour en mesurer indirectement les effets).

En outre la notion de dyade est complexe et les formes "d'équilibre dynamique" relationnels multiples. La relation d'aide s'ajoute à la relation préexistante qui, quant à elle, « colore » l'aide apportée<sup>264</sup>. Notre pratique clinique de 15 ans en unité Alzheimer puis en hospitalisation de jour, nous a confronté à la singularité de chaque dyade dans ses propres défis. Les dyades parent/enfant et celles de conjoints ont des enjeux différents, avec notamment, même, chez les conjoints, deux façons de concevoir la maladie l'approche « problématique du couple » et l'approche « individuelle »<sup>265</sup>. Pour illustrer cela, citons par exemple un revue ayant montré que les interventions visant à améliorer la qualité relationnelle entre les deux individus sont pertinentes pour améliorer la « réponse relationnelle » à un facteur de stress<sup>266</sup>.

Notre travail est en accord avec le modèle de Nolan<sup>96,267</sup>. En ETP, si le patient est au centre de la démarche, le « savoir expérientiel » du proches est toujours pris en compte par le professionnel. D'ailleurs le concept d'« l'aidant-expert » est maintenant évoqué dans la MAMA il permet aussi à la personne aidante d'appréhender la complexité de la situation d'aide dans laquelle il est engagé et de percevoir une forme de reconnaissance.

**La perspective clinique d'une relation de soin qui respecte la singularité de chacun (colloque singulier) est interrogée par cette approche psychoéducative centrée sur l'interaction aidé-aidant, néanmoins à présent opportune dans la MA.**

Ici nous avons mené cette approche dans l'intervention mais aussi dans l'évaluation, ce qui était innovant pour un même essai. La dyade pourrait donc être la cible de l'intervention, évaluée ensuite sur un seul des deux individus (ou les deux) ou être la cible de l'évaluation, l'intervention ne s'adressant qu'à un des deux membres. Nos travaux invitent donc à concevoir la dyade en tant que "patient", conceptuellement. **La dyade des patients à un stade modéré, ayant des SPCD, aidés par un aidant ayant un fort épuisement étant par exemple une cible de ce type d'intervention (déclinée et adaptée ensuite à un aidant enfant ou un conjoint selon le critère visé)** <sup>199</sup>.

### ***C Limite des travaux***

Les limites des différents travaux considérés séparément ont été discutées dans les articles. L'intervention très standardisée n'était probablement pas suffisamment flexible pour s'adapter à la variabilité des enjeux multiples des dyades. Notre objectif indirect d'amélioration de la qualité de vie par le changement du comportement de l'aidant induit par l'intervention, créait trop d'intermédiaires entre l'impact de l'intervention et la mesure de son effet (amélioration indirecte d'un effet rapport par un tiers). Malgré la rigueur méthodologique ce choix n'était probablement pas assez réaliste ou trop ambitieux.

Relevons notamment une généralisabilité des résultats amoindrie par le mode de recrutement (prioritairement en ambulatoire du CHU). Le caractère mono centrique est également une limite méthodologique. Nous pouvons mentionner également, comme déjà relevé, l'absence de recueil de critère intermédiaire de l'efficacité de l'intervention éducative comme le « sentiment de compétence » ou le « niveau de connaissance ».

Une limite de ce travail de thèse en général réside dans l'absence de comparaison entre les données des deux cohortes en ce qui concerne le fardeau de l'aidant et le syndrome de fragilité. En effet nous n'avons pas recueilli le fardeau chez les aidants de l'HJFPD ni les critères de Fried dans THERAD, ce qui aurait pu nous permettre de comparer les deux populations d'aidants. Depuis ce travail, qui a permis le recueil du statut d'aidant chez les sujets de l'HJFPD, le fardeau de ces sujets âgés auto déclarés aidants est réalisé, ainsi qu'une échelle de qualité de vie et de dépression. Les données seront donc disponibles pour de futurs travaux, et sur un échantillon plus large d'individus (environ 300 aidants de plus de 65 ans sont recensés dans cette base de données).

D'autre part, l'intervention et le calcul du nombre de sujet nécessaire de THERAD n'était pas conçu pour étudier l'entrée en EHPAD. Il s'agit d'un critère que nous avons envisagé initialement mais qui ne nous était pas apparu comme réaliste à l'époque (nécessitant un très grand nombre de sujet et un suivi très prolongé). Cependant, ce critère restait un critère d'intérêt au vu du fort taux de

participants de l'essai dans le suivi à 24 mois, de la littérature sur le sujet et de l'importance que l'entrée en EHPAD a sur la relation d'aide (moment de rupture) et la qualité de vie de tout malade. Dans une idée générale, pour le clinicien, de rechercher des moyens d'amélioration de la qualité de vie du malade, étudier son lieu de vie était essentiel, car la qualité de vie se lie à l'environnement général du sujet, surtout en EHPAD <sup>203 165</sup> et architectural <sup>166</sup> .

### ***D Forces***

L'originalité de l'essai réside dans le fait qu'il était à l'époque le premier essai visant à évaluer une ETP pure, non-associée à d'autres composantes, même si nous en avons discuté les limites. La principale force de ce travail est le caractère innovant, à l'époque, de la perspective dyadique qui a pris tout son essor depuis comme nous venons de l'évoquer.

Il existe une nécessité en France de lutter contre le Stigma engendré par la maladie, comme souligné récemment par le Pr Ankri : « les MA ont été oubliés de la crise COVID » <sup>268 269 62</sup> et ce type d'approche inclusive pour le patient semble pouvoir y participer. Depuis ces travaux, le programme s'est d'ailleurs enrichi de temps communs, entre aidants et patients, qui ont permis aux aidants de porter un regard plus positif sur les habilités sociales de leurs proches aidés, à notre sens. De manière générale, certains visent même une société plus "dementia friendly" <sup>270,271</sup> .

La robustesse méthodologique de l'essai THERAD (RCT avec un groupe de comparaison « attention control group ») nous semble également une force, ainsi que la faible attrition. De la même manière, la largeur de la base de données de la fragilité, améliorée depuis, sont un point notable de ce travail qui a permis depuis d'implémenter ce recueil de données (fardeau, dépression et statut de l'aidant autodéclaré) pour obtenir un plus large échantillon de sujet et mieux comparer nos données à celles de la littérature <sup>202</sup>.

Si le besoin d'essais robustes méthodologiquement existe toujours pour concevoir les programmes d'ETP et cibler des sous-populations de bénéficiaires, l'ETP est à présent recommandée dans les guidelines européennes de prise en charge de la MA <sup>272</sup> dont celles de la France <sup>21</sup>. Elle a pris tout son essor depuis 2012, de l'axe I du Plan Alzheimer 2008/2012 (« améliorer la qualité de vie des malades et des aidants») à l'enjeu n° 3 du Plan Maladie Neurodégénératives 2014-2019 : « Renforcer la prévention et le rôle du malade et de ses proches dans la gestion de la maladie au travers de l'éducation thérapeutique ». Les programmes se sont donc développés sur tout le territoire, mis en oeuvre par les gériatres ou les neurologues <sup>193</sup> au sein des CMRR et des consultations mémoires. Nos travaux se sont donc pertinemment et strictement inscrits dans les politiques de santé publique à l'attention des malades d'Alzheimer et de leurs proches.

### ***E Perspectives***

Nous avons pour projet de poursuivre les investigations, notamment dans la base de données de HJFPD accrue depuis à 300 aidants âgés. Il est à présent possible d'étudier chez ces sujets la dépression (GDS) et le fardeau (Zarit) car les échelles ont été implémentées, la qualité de vie (EQ-VAS recueillie). Il pourrait être opportun d'implémenter la Caregiver Health Related Quality of life discutée précédemment et plus spécifique. Ceci nous permettrait de comparer ces données à la littérature émergente sur le sujet des aidants âgés <sup>202</sup>.

Le lien entre fragilité de l'aidant âgé et l'entrée en EHPAD de son proche « aidé » n'est pas étudié ici ni dans la littérature. Il serait possible de le faire également dans cette cohorte. Il est envisageable de manière rétrospective de recueillir la date éventuelle d'entrée en EHPAD des proches malades des aidants fragiles de l'HJFPD par exemple et/ou de manière prospective de recueillir la donnée dans le futur. En tous les cas il s'agit d'une piste de travail.

Nous pourrions investiguer dans la base de l'HJFPD et dans la base de données de THERAD évidemment, les enjeux de genre <sup>52,225,226</sup> déjà décrits dans le champ des aidants et surtout parmi les aidants de personnes âgées dépendantes. Nous pourrions les étudier dans THERAD, au moyen d'analyses supplémentaires selon le genre et le statut de cohabitant ou non, et/ou le statut de veuf/veuve.

## VIII CONCLUSION

Compte tenu du vieillissement de la population Française <sup>24</sup>, de la prévalence de la MA et de l'absence de traitement curatif, notre système de santé et les familles vont continuer à subir le poids de cette affection <sup>100,272</sup>. Il existe une nécessité à concevoir et à tester des interventions visant le bien-être du malade et de son aidant, les aidants vieillissant. Les réponses du « tout domicile » ou du « tout EHPAD » sont insuffisantes. Parmi les différentes interventions, l'ETP semble garder un intérêt. Nos travaux invitent donc à avoir une approche dyadique et à cibler les dyades d'intérêt pour concevoir le contenu et le format de l'intervention et choisir le critère de jugement adapté. Les aidants ayant un épuisement important et s'occupant de patients à un stade modéré avec SPCD semblent être la dyade d'intérêt de notre travail, qui vise la qualité de vie du patient. En l'absence de traitement curatif efficace, comme cela a pu être le cas dans la recherche sur le cancer au moment où seule l'espérance de vie était un critère de jugement de l'efficacité de tout nouveau traitement, la qualité de vie du malade reste une donnée globale et signifiante. Elle l'est dans le soin chronique <sup>175,236 176</sup> et dans la MA <sup>271</sup>, et garde toute sa pertinence en ETP. Elle ne s'envisage qu'en double perspective tout comme l'intervention en elle-même. La dyade, patient/aidant, pourrait être considérée comme le véritable " patient " -en tant que concept. Cette perspective nous semble inclusive <sup>271</sup>. Notre travail fait émerger l'idée d'une approche médicale qui pourrait s'enrichir des résultats de travaux d'autres disciplines (notamment sociologiques) dans une transversalité et une multidisciplinarité devenues nécessaires dans la MA, pour progresser dans la compréhension des enjeux de chacun des individus et imaginer, pour chacun d'eux des solutions.

## IX Reference

1. Blanpain N, Buisson G. Projections de population à l'horizon 2070 - Insee Première - N°1619 [Internet]. Insee. 2016 <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2496228>.
2. Kenigsberg PA, Aquino JP, Bérard A, et al. Dementia beyond 2025: Knowledge and uncertainties. *Dement Lond Engl*. 2016;15(1):6-21. doi:10.1177/1471301215574785
3. WHO observatory. Global Dementia Observatory (GDO)2017-2025 [https://www.who.int/data/gho/data/themes/theme-details/GHO/global-dementia-observatory-\(gdo\)](https://www.who.int/data/gho/data/themes/theme-details/GHO/global-dementia-observatory-(gdo)).
4. Fondation Recherche Alzheimer. Fondation Recherche Alzheimer 2019 <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres/>.
5. Cheng ST. Dementia Caregiver Burden: a Research Update and Critical Analysis. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(9):64. doi:10.1007/s11920-017-0818-2
6. Gimbert Virgine, Malochet Guillaume. Rapport Les défis de l'accompagnement du grand âge [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <http://archives.strategie.gouv.fr/cas/content/rapport-les-defis-de-laccompagnement-du-grand-age-0.html>.
7. Loi ASV. LOI n° 2015-1776 du 28 décembre 2015 relative à l'adaptation de la société au vieillissement (1). JORF n°0301 du 29 décembre 2015.
8. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119-128. doi:10.1016/S1474-4422(09)70299-6
9. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl*. 2011;377(9770):1019-1031. doi:10.1016/S0140-6736(10)61349-9
10. Panza F, Lozupone M, Logroscino G, Imbimbo BP. A critical appraisal of amyloid- $\beta$ -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(2):73-88. doi:10.1038/s41582-018-0116-6
11. Uddin MS, Kabir MT, Rahman MS, et al. Revisiting the Amyloid Cascade Hypothesis: From Anti-A $\beta$  Therapeutics to Auspicious New Ways for Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):E5858. doi:10.3390/ijms21165858
12. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-944. doi:10.1212/wnl.34.7.939
13. DSMIV. DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4e édition, texte révisé publié par l'Association américaine de psychiatrie (via archive.org).

14. Tamaoka A. [Alzheimer's disease: definition and National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)]. *Nihon Rinsho Jpn J Clin Med*. 2011;69 Suppl 10 Pt 2:240-245.
15. Sachdev PS, Mohan A, Taylor L, Jeste DV. DSM-5 and Mental Disorders in Older Individuals: An Overview. *Harv Rev Psychiatry*. 2015;23(5):320-328. doi:10.1097/HRP.000000000000090
16. DSM5. DSM-5, version en français. APA, traduction française coordonné par M-A Crocq et J-D Guelfi. Elsevier-masson, juin 2015. 1176 pages, 139 euros.
17. HAS 2011. HAS-2011[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1148883/fr/maladie-dalzheimer-et-maladies-apparentees-diagnostic-et-prise-en-charge?xtmc=&xtcr=7](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1148883/fr/maladie-dalzheimer-et-maladies-apparentees-diagnostic-et-prise-en-charge?xtmc=&xtcr=7).
18. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016;87(5):539-547. doi:10.1212/WNL.0000000000002923
19. Xu W, Tan L, Wang HF, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(12):1299-1306. doi:10.1136/jnnp-2015-310548
20. Yang Z, Slavin MJ, Sachdev PS. Dementia in the oldest old. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(7):382-393. doi:10.1038/nrneurol.2013.105
21. HAS 2018 Guide Alzheimer. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2851128/fr/maladie-d-alzheimer-et-maladies-apparentees-diagnostiquer-tot-pour-mettre-en-place-un-parcours-de-soins-et-d-accompagnement-adapte#toc\\_1\\_1\\_2](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851128/fr/maladie-d-alzheimer-et-maladies-apparentees-diagnostiquer-tot-pour-mettre-en-place-un-parcours-de-soins-et-d-accompagnement-adapte#toc_1_1_2).
22. Wu YT, Fratiglioni L, Matthews FE, et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol*. 2016;15(1):116-124. doi:10.1016/S1474-4422(15)00092-7
23. Helmer C, Pérès K, Letenneur L, et al. Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: prevalence and burden by severity. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(1):87-94. doi:10.1159/000093459
24. Nathalie Blanpain et Guillemette Buisson. Projections de population à l'horizon 2070 - Insee Première - N°1619. Insee. Published November 3, 2016. Accessed December 1, 2019. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2496228>
25. Carcaillon-Bentata Quintin C, Moutengo E et al Boussac-Zarebska, Frédéric Moisan, Catherine Ha, Alexis Elba. Bulletin épidémiologique hebdomadaire Santé Publique France 2016 "Peut-on estimer la prévalence de la maladie d'Alzheimer et autres démences à partir des bases de données médico-administratives ?".
26. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. Published online March 10, 2020. doi:10.1002/alz.12068
27. Salminen M, Laine J, Vahlberg T, et al. Factors associated with institutionalization among home-dwelling patients of Urgent Geriatric Outpatient Clinic: a 3-year follow-up study. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(5):745-751. doi:10.1007/s41999-020-00338-7

28. Agüero-Torres H, von Strauss E, Viitanen M, Winblad B, Fratiglioni L. Institutionalization in the elderly: the role of chronic diseases and dementia. Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(8):795-801. doi:10.1016/s0895-4356(00)00371-1
29. Starkstein SE. Anosognosia in Alzheimer's disease: diagnosis, frequency, mechanism and clinical correlates. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2014;61:64-73. doi:10.1016/j.cortex.2014.07.019
30. Hurt CS, Banerjee S, Tunnard C, et al. Insight, cognition and quality of life in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(3):331-336. doi:10.1136/jnnp.2009.184598
31. Martinelli P, Anssens A, Sperduti M, Piolino P. The influence of normal aging and Alzheimer's disease in autobiographical memory highly related to the self. *Neuropsychology*. 2013;27(1):69-78. doi:10.1037/a0030453
32. Irish M, Piolino P. Impaired capacity for prospection in the dementias--Theoretical and clinical implications. *Br J Clin Psychol*. 2016;55(1):49-68. doi:10.1111/bjc.12090
33. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2015;350:h369. doi:10.1136/bmj.h369
34. Bessey LJ, Walaszek A. Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(8):66. doi:10.1007/s11920-019-1049-5
35. Anand A, Khurana P, Chawla J, Sharma N, Khurana N. Emerging treatments for the behavioral and psychological symptoms of dementia. *CNS Spectr*. 2018;23(6):361-369. doi:10.1017/S1092852917000530
36. Soto M, Reynish E, Nourhashémi F, Vellas B. [Clinical aspects of Alzheimer disease]. *Presse Medicale Paris Fr 1983*. 2007;36(10 Pt 2):1491-1499. doi:10.1016/j.lpm.2007.04.024
37. Haaksma ML, Eriksdotter M, Rizzuto D, et al. Survival time tool to guide care planning in people with dementia. *Neurology*. 2020;94(5):e538-e548. doi:10.1212/WNL.0000000000008745
38. Plan Alzheimer 2004-2007. <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/1synthese.pdf>.
39. Plan Alzheimer. Plan Alzheimer 2008-2012 [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_Alzheimer\\_2008-2012-2.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_Alzheimer_2008-2012-2.pdf).
40. Plan MND. Plan Maladies Neurodegeneratives 2014-2019 [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_maladies\\_neuro\\_degeneratives\\_def.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_maladies_neuro_degeneratives_def.pdf).
41. Jeremic D, Jiménez-Díaz L, Navarro-López JD. Past, present and future of therapeutic strategies against amyloid- $\beta$  peptides in Alzheimer's disease: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2021;72:101496. doi:10.1016/j.arr.2021.101496
42. HAS rapport commission de transparence 2016. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale).



43. Cummings J, Aisen P, Apostolova LG, Atri A, Salloway S, Weiner M. Aducanumab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8(4):398-410. doi:10.14283/jpad.2021.41
44. Lee M, Ryoo JH, Crowder J, Byon HD, Williams IC. A systematic review and meta-analysis on effective interventions for health-related quality of life among caregivers of people with dementia. *J Adv Nurs.* 2020;76(2):475-489. doi:10.1111/jan.14262
45. Abraha I, Rimland JM, Trotta FM, et al. Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series. *BMJ Open.* 2017;7(3):e012759. doi:10.1136/bmjopen-2016-012759
46. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):788-794. doi:10.1016/S1474-4422(14)70136-X
47. Andrieu S, Balardy L, Gillette-Guyonnet S, et al. [Burden experienced by informal caregivers assisting Alzheimer's patients in the REAL.FR study]. *Rev Med Interne.* 2003;24 Suppl 3:351s-359s. doi:10.1016/s0248-8663(03)80695-1
48. Besnard X DREES. DREES dossier n° 45 Les proches aidants des seniors et leur ressenti sur l'aide apportée « Les dossiers de la DREES n°45 2019 <https://www.aidants.fr/sites/default/files/users/Aur%C3%A9lie/dd45.pdf> consulté le 02/02/2021.
49. Savignat P. « Les aidants : une catégorie incertaine entre domaine privé et espace public » ERES | « Empan » 2014/4 n° 96 | pages 151 à 157.
50. Banens M. DREES dossier n° 64, 2020 • Aider un proche âgé à domicile Résultats des post-enquêtes qualitatives CARE-Ménages en ligne sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/les-dossiers-de-la-drees/aider-un-proche-age-domicile-resultats-des-post-enquetes> consulté le 01/02/2021.
51. Leduc F. Un lobby des aidants est-il possible. Dossier du cleirpa . Cahier 47 . Aout 2012 [https://www.aidants.fr/sites/default/files/public/Pages/asso\\_aidants\\_cahierscleirppa-n47.pdf](https://www.aidants.fr/sites/default/files/public/Pages/asso_aidants_cahierscleirppa-n47.pdf).
52. Banens M, Thomas J Boukabza C. LE GENRE ET L'AIDE FAMILIALE AUX SENIORS DÉPENDANTS La Documentation française | « Revue française des affaires sociales » 2019/1 | pages 115 à 131.
53. Thomas P, Lalloué F, Preux PM, et al. Dementia patients caregivers quality of life: the PIXEL study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21(1):50-56. doi:10.1002/gps.1422
54. Kleinman A. From illness as culture to caregiving as moral experience. *N Engl J Med.* 2013;368(15):1376-1377. doi:10.1056/NEJMp1300678
55. Le Bihan Youinou. La politique en matière de dépendance en France et en Europe : des enjeux multiples. *Gerontologie et société* 2013/2 vol 36 n145 p 13-24.
56. Ethier S. L'engagement des aidants dans le traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer : une expérience construite sur la responsabilité morale à l'égard de leur proche 2012 <https://savoirs.usherbrooke.ca/handle/11143/6084>.

57. Villez A. L'obligation alimentaire, le régime de la double, voire « la triple peine » pour les proches aidants. *Les aidants entre solidarités privées et politiques publiques* (2021), pages 107 à 125.
58. Busino Giovanni. Rôle et status sont-ils des concepts indispensables pour la compréhension de la structure sociale ? *Critiques du savoir sociologique* (1993) 87 , 110.
59. Weber F. *Handicap et dépendance: drames humains, enjeux politiques*. Éd. Rue d'Ulm; 2011.
60. Schulz R., Beach S. R., Cook. T. B. et al. Predictors and consequences of perceived lack of choice in becoming an informal caregiver *Aging & mental health*, 2012, 16, 712-721.
61. BVA Fondation April. Baromètre des Aidants 2019 - Fondation APRIL - Institut BVA [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-april.org/comprendre/barometre-et-etudes-aidants>.
62. Nguyen T, Li X. Understanding public-stigma and self-stigma in the context of dementia: A systematic review of the global literature. *Dement Lond Engl*. 2020;19(2):148-181. doi:10.1177/1471301218800122
63. Werner P, Mittelman MS, Goldstein D, Heinik J. Family stigma and caregiver burden in Alzheimer's disease. *The Gerontologist*. 2012;52(1):89-97. doi:10.1093/geront/gnr117
64. Robison J, Fortinsky R, Kleppinger A, Shugrue N, Porter M. A broader view of family caregiving: effects of caregiving and caregiver conditions on depressive symptoms, health, work, and social isolation. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2009;64(6):788-798. doi:10.1093/geronb/gbp015
65. Gao C, Chapagain NY, Scullin MK. Sleep Duration and Sleep Quality in Caregivers of Patients With Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e199891. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.9891
66. Cooper C, Balamurali TBS, Livingston G. A systematic review of the prevalence and covariates of anxiety in caregivers of people with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2007;19(2):175-195. doi:10.1017/S1041610206004297
67. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *The Gerontologist*. 1980;20(6):649-655. doi:10.1093/geront/20.6.649
68. Adelman RD, Tmanova LL, Delgado D, Dion S, Lachs MS. Caregiver Burden: A Clinical Review. *JAMA*. 2014;311(10):1052. doi:10.1001/jama.2014.304
69. Schulz R, Beach SR. Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study. *JAMA*. 1999;282(23):2215-2219. doi:10.1001/jama.282.23.2215
70. Robaye L et al. Vulnerability of caregivers of people with a neurodegenerative disease: A synthesis September 2018 *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement* 16(3):298-304.
71. Ankri J, Andrieu S, Beaufile B, Grand A, Henrard JC. Beyond the global score of the Zarit Burden Interview: useful dimensions for clinicians. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20(3):254-260. doi:10.1002/gps.1275

72. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Shuttleworth EC, Dyer CS, Ogrocki P, Speicher CE. Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims. *Psychosom Med*. 1987;49(5):523-535. doi:10.1097/00006842-198709000-00008
73. Alves LC de S, Monteiro DQ, Bento SR, Hayashi VD, Pelegrini LN de C, Vale FAC. Burnout syndrome in informal caregivers of older adults with dementia: A systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2019;13(4):415-421. doi:10.1590/1980-57642018dn13-040008
74. Chiao CY, Wu HS, Hsiao CY. Caregiver burden for informal caregivers of patients with dementia: A systematic review. *Int Nurs Rev*. 2015;62(3):340-350. doi:10.1111/inr.12194
75. Gérain P, Zech E. Do informal caregivers experience more burnout? A meta-analytic study. *Psychol Health Med*. 2021;26(2):145-161. doi:10.1080/13548506.2020.1803372
76. Barbosa A, Nolan M, Sousa L, Figueiredo D. Supporting direct care workers in dementia care: effects of a psychoeducational intervention. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2015;30(2):130-138. doi:10.1177/1533317514550331
77. Mollard J. Aider les proches, *Gérontologie et société*, 1/2009 (n° 128-129), p. 257-272.
78. Karlsson S, Bleijlevens M, Roe B, et al. Dementia care in European countries, from the perspective of people with dementia and their caregivers. *J Adv Nurs*. 2015;71(6):1405-1416. doi:10.1111/jan.12581
79. Carpinelli Mazzi M, Iavarone A, Musella C, et al. Time of isolation, education and gender influence the psychological outcome during COVID-19 lockdown in caregivers of patients with dementia. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(6):1095-1098. doi:10.1007/s41999-020-00413-z
80. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-156. doi:10.1093/gerona/56.3.m146
81. de Peretti E, Villars H. [Alzheimer's disease, caregiving and frailty]. *Soins Gerontol*. 2015;(115):18-20. doi:10.1016/j.sger.2015.07.004
82. DREES Care 2015. Les proches aidants des seniors et leur ressenti sur l'aide apportée - Résultats des enquêtes « CARE » auprès des aidants (2015-2016) - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/les-dossiers-de-la-drees/article/les-proches-aidants-des-seniors-et-leur-ressenti-sur-l-aide-apportee-resultats>.
83. Lamura G, Mnich E, Nolan M, et al. Family carers' experiences using support services in Europe: empirical evidence from the EUROFAMCARE study. *The Gerontologist*. 2008;48(6):752-771. doi:10.1093/geront/48.6.752
84. Wolfs CAG, Kessels A, Severens JL, et al. Predictive factors for the objective burden of informal care in people with dementia: a systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012;26(3):197-204. doi:10.1097/WAD.0b013e31823a6108
85. Brodaty H, Green A, Koschera A. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(5):657-664. doi:10.1034/j.1600-0579.2003.00210.x

86. Connors MH, Seeher K, Teixeira-Pinto A, Woodward M, Ames D, Brodaty H. Dementia and caregiver burden: A three-year longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2020;35(2):250-258. doi:10.1002/gps.5244
87. Duan Y, Lu L, Chen J, et al. Psychosocial interventions for Alzheimer's disease cognitive symptoms: a Bayesian network meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):175. doi:10.1186/s12877-018-0864-6
88. Walter E, Pinquart M. How Effective Are Dementia Caregiver Interventions? An Updated Comprehensive Meta-Analysis. *The Gerontologist*. 2020;60(8):609-619. doi:10.1093/geront/gnz118
89. Wolff JL, Feder J, Schulz R. Supporting Family Caregivers of Older Americans. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2513-2515. doi:10.1056/NEJMp1612351
90. Bouati N, Sagne A, Hunsicker M, Gavazzi G, Couturier P. [Exhaustion of family caregivers: a masked domestic crisis? A psychodynamic and systemic approach]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2016;14(1):67-76. doi:10.1684/pnv.2016.0585
91. Abdouni DREES APA. 11. S. Abdouni. Aide sociale aux personnes âgées ou handicapées : les départements ont attribué 2 millions de prestations fin 2018 - Études et Résultats, n°1129, Drees, octobre 2019. [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/aide-sociale-aux-personnes-agees-ou-handicapees-les-departements-ont-attribue-2>.
92. Roy D. « Les personnes âgées et handicapées en France et les politiques publiques d'accompagnement » *Revue française des affaires sociales* 2016/4, pages 21 à 33.
93. Amieva H, Rullier L, Bouisson J, Dartigues JF, Dubois O, Salamon R. [Needs and expectations of Alzheimer's disease family caregivers]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2012;60(3):231-238. doi:10.1016/j.respe.2011.12.136
94. Novais T, Dauphinot V, Krolak-Salmon P, Mouchoux C. How to explore the needs of informal caregivers of individuals with cognitive impairment in Alzheimer's disease or related diseases? A systematic review of quantitative and qualitative studies. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):86. doi:10.1186/s12877-017-0481-9
95. COFACE Charte Européenne de l'aidant. <https://www.aidants.fr/sites/default/files/public/Pages/chartecofacehandicapfr.pdf>.
96. Nolan M, Keady J. Working with carers. 2001 OPU.
97. Berard A, Gerves C Aquino JP. Combien coûte la maladie d'Alzheimer ? - Fondation Médéric Alzheimer. sept 2015;98.
98. Trabut L. et Weber F. « Comment rendre visible le travail des aidants ? Le cas des politiques de la dépendance en France », *Idées économiques et sociales*, 2009 n° 158, p. 13-22.

99. Zerrar N. ENTRE BESOINS D'AIDES ET OBLIGATIONS FAMILIALES ET PROFESSIONNELLES : LES AIDANTS SONT-ILS LIBRES D'AIDER LEUR(S) PARENT(S) EN SITUATION DE PERTE D'AUTONOMIE ? La Documentation française | « Revue française des affaires sociales » 2019/1 | pages 159 à 179.
100. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2016;12(4):459-509. doi:10.1016/j.jalz.2016.03.001
101. DREES 2017 Enquete EHPA 2015. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/er1015.pdf>.
102. Rolland Y, Tavassoli N, de Souto Barreto P, et al. Systematic Dementia Screening by Multidisciplinary Team Meetings in Nursing Homes for Reducing Emergency Department Transfers: The IDEM Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(2):e200049. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.0049
103. Lefebvre des Noettes V. [Ethics of consent surrounding admission to a geriatric institute]. *Soins Rev Ref Infirm.* 2019;64(833):49-51. doi:10.1016/j.soin.2019.01.011
104. Gzil Fabrice Charte Ethique 2021. <https://www.espace-ethique.org/charte-grand-age>.
105. Sury L, Burns K, Brodaty H. Moving in: adjustment of people living with dementia going into a nursing home and their families. *Int Psychogeriatr.* 2013;25(6):867-876. doi:10.1017/S1041610213000057
106. Rosenwohl-Mack A, Schumacher K, Fang ML, Fukuoka Y. A new conceptual model of experiences of aging in place in the United States: Results of a systematic review and meta-ethnography of qualitative studies. *Int J Nurs Stud.* 2020;103:103496. doi:10.1016/j.ijnurstu.2019.103496
107. Young C, Hall AM, Gonçalves-Bradley DC, et al. Home or foster home care versus institutional long-term care for functionally dependent older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD009844. doi:10.1002/14651858.CD009844.pub2
108. McClendon MJ, Smyth KA, Neundorfer MM. Long-term-care placement and survival of persons with Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2006;61(4):P220-227. doi:10.1093/geronb/61.4.p220
109. Schulz R, Belle SH, Czaja SJ, McGinnis KA, Stevens A, Zhang S. Long-term care placement of dementia patients and caregiver health and well-being. *JAMA.* 2004;292(8):961-967. doi:10.1001/jama.292.8.961
110. de Medeiros MMD, Carletti TM, Magno MB, Maia LC, Cavalcanti YW, Rodrigues-Garcia RCM. Does the institutionalization influence elderly's quality of life? A systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):44. doi:10.1186/s12877-020-1452-0
111. Coley N, Gallini A, Garès V, Gardette V, Andrieu S, ICTUS/DSA group. A Longitudinal Study of Transitions Between Informal and Formal Care in Alzheimer Disease Using Multistate Models in the European ICTUS Cohort. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(12):1104.e1-7. doi:10.1016/j.jamda.2015.09.010

112. Toot S, Swinson T, Devine M, Challis D, Orrell M. Causes of nursing home placement for older people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr*. 2017;29(2):195-208. doi:10.1017/S1041610216001654
113. Yaffe K, Fox P, Newcomer R, et al. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. *JAMA*. 2002;287(16):2090-2097. doi:10.1001/jama.287.16.2090
114. Gaugler JE, Roth DL, Haley WE, Mittelman MS. Modeling trajectories and transitions: results from the New York University caregiver intervention. *Nurs Res*. 2011;60(3 Suppl):S28-37. doi:10.1097/NNR.0b013e318216007d
115. Luppá M, Luck T, Weyerer S, König HH, Brähler E, Riedel-Heller SG. Prediction of institutionalization in the elderly. A systematic review. *Age Ageing*. 2010;39(1):31-38. doi:10.1093/ageing/afp202
116. Dufournet M, Dauphinot V, Moutet C, et al. Impact of Cognitive, Functional, Behavioral Disorders, and Caregiver Burden on the Risk of Nursing Home Placement. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(10):1254-1262. doi:10.1016/j.jamda.2019.03.027
117. Afram B, Stephan A, Verbeek H, et al. Reasons for institutionalization of people with dementia: informal caregiver reports from 8 European countries. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(2):108-116. doi:10.1016/j.jamda.2013.09.012
118. Hajek A, Brettschneider C, Lange C, et al. Longitudinal Predictors of Institutionalization in Old Age. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144203. doi:10.1371/journal.pone.0144203
119. Mittelman MS, Haley WE, Clay OJ, Roth DL. Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;67(9):1592-1599. doi:10.1212/01.wnl.0000242727.81172.91
120. Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Levin B. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1996;276(21):1725-1731.
121. Eloniemi-Sulkava U, Saarenheimo M, Laakkonen ML, et al. Family care as collaboration: effectiveness of a multicomponent support program for elderly couples with dementia. Randomized controlled intervention study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(12):2200-2208. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02564.x
122. Callahan CM, Boustani MA, Unverzagt FW, et al. Effectiveness of collaborative care for older adults with Alzheimer disease in primary care: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(18):2148-2157. doi:10.1001/jama.295.18.2148
123. WHO. WHO- Therapeutic patient education: continuing education programs for health care providers in the field of prevention of chronic diseases : report of a WHO Working Group / World Health Organization (1998). [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/145294/E63674.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/145294/E63674.pdf).

124. Miller LV, Goldstein J. More efficient care of diabetic patients in a county-hospital setting. *N Engl J Med.* 1972;286(26):1388-1391. doi:10.1056/NEJM197206292862605
125. GUIDE MÉTHODOLOGIQUE HAS - Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. Haute Autorité de Santé. Published November 13, 2007. Accessed May 6, 2020. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_601290/fr/structuration-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_601290/fr/structuration-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques)
126. Bodenheimer T. Disease management--promises and pitfalls. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1202-1205. doi:10.1056/NEJM199904153401511
127. Bruttomesso D, Gagnayre R, Leclercq D, et al. The use of degrees of certainty to evaluate knowledge. *Patient Educ Couns.* 2003;51(1):29-37. doi:10.1016/s0738-3991(02)00226-4
128. Margat A, Gagnayre R, Lombrail P, de Andrade V, Azogui-Levy S. [Health literacy and patient education interventions: a review]. *Sante Publique Vandoeuvre--Nancy Fr.* 2017;29(6):811-820. doi:10.3917/spub.176.0811
129. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD001117. doi:10.1002/14651858.CD001117
130. Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi AM, et al. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD001442. doi:10.1002/14651858.CD001442.pub2
131. Meng K, Seekatz B, Haug G, et al. Evaluation of a standardized patient education program for inpatient cardiac rehabilitation: impact on illness knowledge and self-management behaviors up to 1 year. *Health Educ Res.* 2014;29(2):235-246. doi:10.1093/her/cyt107
132. Prévos-Morgant M, Petit J, Grisoni F et al. A national framework for educational programs in epileptic patients, children and adults *Rev Neurol* 170 - 2014: 497-507.
133. Pariel S, Boissières A, Delamare D, Belmin J. [Patient education in geriatrics: which specificities?]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2013;42(2):217-223. doi:10.1016/j.lpm.2012.12.002
134. Marcum ZA, Hanlon JT, Murray MD. Improving Medication Adherence and Health Outcomes in Older Adults: An Evidence-Based Review of Randomized Controlled Trials. *Drugs Aging.* 2017;34(3):191-201. doi:10.1007/s40266-016-0433-7
135. Bonnet-Zamponi D, d'Arailh L, Konrat C, et al. Drug-related readmissions to medical units of older adults discharged from acute geriatric units: results of the Optimization of Medication in AGEd multicenter randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(1):113-121. doi:10.1111/jgs.12037
136. Gaxatte C, Nguyen T, Chourabi F, et al. Fear of falling as seen in the Multidisciplinary falls consultation. *Ann Phys Rehabil Med.* 2011;54(4):248-258. doi:10.1016/j.rehab.2011.04.002
137. HAS ETP. GUIDE MÉTHODOLOGIQUE HAS - Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques . Haute Autorité de Santé. 2007

[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_601290/fr/structuration-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_601290/fr/structuration-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques).

138. Verheye JC, Brunie V, Trevidy F. The elderly, a specific class of learners in therapeutic education? *Les cahiers de l'année gérontologique* volume 6, pages 138–145 (2014).
139. HAS ETP PA. RECOMMANDATIONS HAS\_Adaptations de l'éducation thérapeutique chez les personnes âgées en risque de perte d'autonomie - Avril 2014 [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/adaptations\\_de\\_letp\\_chez\\_les\\_personnes\\_agees\\_en\\_risque\\_de\\_perte\\_dautonomie.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/adaptations_de_letp_chez_les_personnes_agees_en_risque_de_perte_dautonomie.pdf).
140. Oscar ETP. <https://www.oscarsante.org/>.
141. Williams KW, Word C, Streck MR, Titus MO. Parental education on asthma severity in the emergency department and primary care follow-up rates. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013;52(7):612-619. doi:10.1177/0009922813479163
142. Pitschel-Walz G, Bäuml J, Bender W, Engel RR, Wagner M, Kissling W. Psychoeducation and compliance in the treatment of schizophrenia: results of the Munich Psychosis Information Project Study. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(3):443-452. doi:10.4088/jcp.v67n0316
143. Shimodera S, Furukawa TA, Mino Y, Shimazu K, Nishida A, Inoue S. Cost-effectiveness of family psychoeducation to prevent relapse in major depression: results from a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2012;12:40. doi:10.1186/1471-244X-12-40
144. Sörensen S, Pinquart M, Duberstein P. How Effective Are Interventions With Caregivers? An Updated Meta-Analysis. *The Gerontologist*. 2002;42(3):356-372. doi:10.1093/geront/42.3.356
145. Devor M, Renvall M. An educational intervention to support caregivers of elders with dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2008;23(3):233-241. doi:10.1177/1533317508315336
146. Tompkins SA, Bell PA. Examination of a psychoeducational intervention and a respite grant in relieving psychosocial stressors associated with being an Alzheimer's caregiver. *J Gerontol Soc Work*. 2009;52(2):89-104. doi:10.1080/01634370802561877
147. Nobili A, Riva E, Tettamanti M, et al. The effect of a structured intervention on caregivers of patients with dementia and problem behaviors: a randomized controlled pilot study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18(2):75-82. doi:10.1097/01.wad.0000126618.98867.fc
148. Pinquart M, Sörensen S. Helping caregivers of persons with dementia: which interventions work and how large are their effects? *Int Psychogeriatr*. 2006;18(4):577-595. doi:10.1017/S1041610206003462
149. Smits CHM, de Lange J, Dröes RM, Meiland F, Vernooij-Dassen M, Pot AM. Effects of combined intervention programmes for people with dementia living at home and their caregivers: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(12):1181-1193. doi:10.1002/gps.1805
150. Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Levin B. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1996;276(21):1725-1731.



151. de Rotrou J, Cantegreil I, Faucounau V, et al. Do patients diagnosed with Alzheimer's disease benefit from a psycho-educational programme for family caregivers? A randomised controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(8):833-842. doi:10.1002/gps.2611
152. Parker D, Mills S, Abbey J. Effectiveness of interventions that assist caregivers to support people with dementia living in the community: a systematic review. *Int J Evid Based Healthc*. 2008;6(2):137-172. doi:10.1111/j.1744-1609.2008.00090.x
153. Martín-Carrasco M, Martín MF, Valero CP, et al. Effectiveness of a psychoeducational intervention program in the reduction of caregiver burden in Alzheimer's disease patients' caregivers. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(5):489-499. doi:10.1002/gps.2142
154. Waldorff FB, Buss DV, Eckermann A, et al. Efficacy of psychosocial intervention in patients with mild Alzheimer's disease: the multicentre, rater blinded, randomised Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY). *BMJ*. 2012;345(jul17 1):e4693-e4693. doi:10.1136/bmj.e4693
155. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1979;134:382-389. doi:10.1192/bjp.134.4.382
156. Magar Y. Maladie d'Alzheimer: un programme pour soutenir la santé des personnes atteintes. *La santé de l'homme* 377:2005 ; 7-9.
157. Pancrazi MP. Education pour la santé des proches de patients atteints de maladie d'Alzheimer NPG 2008 (8) 22-26.
158. WHO. Measuring quality of life World Health Organisation 2012 <https://www.who.int/tools/whoqol>.
159. Novella JL, Dhaussy G, Wolak A, et al. [Quality of life in dementia: state of the knowledge]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2012;10(4):365-372. doi:10.1684/pnv.2012.0375
160. Rabins PV, Black BS. Measuring quality of life in dementia: purposes, goals, challenges and progress. *Int Psychogeriatr*. 2007;19(3):401-407. doi:10.1017/S1041610207004863
161. Novella JL, Dhaussy G, Wolak A, et al. [Quality of life in dementia: state of the knowledge]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2012;10(4):365-372. doi:10.1684/pnv.2012.0375
162. Bosboom PR, Alfonso H, Almeida OP. Determining the predictors of change in quality of life self-ratings and carer-ratings for community-dwelling people with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013;27(4):363-371. doi:10.1097/WAD.0b013e318293b5f8
163. Gerritsen DL, Dröes RM, Ettema TP, et al. [Quality of life in dementia, opinions among people with dementia, their professional caregivers, and in literature]. *Tijdschr Gerontol Geriatr*. 2010;41(6):241-255. doi:10.1007/s12439-010-0219-z
164. Barbe C, Jolly D, Morrone I, et al. Factors associated with quality of life in patients with Alzheimer's disease. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):159. doi:10.1186/s12877-018-0855-7

165. Bauer M, Fetherstonhaugh D, Haesler E, Beattie E, Hill KD, Poulos CJ. The impact of nurse and care staff education on the functional ability and quality of life of people living with dementia in aged care: A systematic review. *Nurse Educ Today*. 2018;67:27-45. doi:10.1016/j.nedt.2018.04.019
166. Santana-Berlanga NDR, Porcel-Gálvez AM, Botello-Hermosa A, Barrientos-Trigo S. Instruments to measure quality of life in institutionalised older adults: Systematic review. *Geriatr Nurs N Y N*. 2020;41(4):445-462. doi:10.1016/j.gerinurse.2020.01.018
167. Beerens HC, Zwakhalen SMG, Verbeek H, Ruwaard D, Hamers JPH. Factors associated with quality of life of people with dementia in long-term care facilities: a systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2013;50(9):1259-1270. doi:10.1016/j.ijnurstu.2013.02.005
168. Gaugler JE, Mittelman MS, Hepburn K, Newcomer R. Clinically significant changes in burden and depression among dementia caregivers following nursing home admission. *BMC Med*. 2010;8:85. doi:10.1186/1741-7015-8-85
169. Farina N, Page TE, Daley S, et al. Factors associated with the quality of life of family carers of people with dementia: A systematic review. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2017;13(5):572-581. doi:10.1016/j.jalz.2016.12.010
170. Villars H, Dupuy C, Perrin A, Vellas B, Nourhashemi F. Impact of a therapeutic educational program on quality of life in Alzheimer's disease: results of a pilot study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2015;43(1):167-176. doi:10.3233/JAD-141179
171. Villars H, Gardette V, Perrin A, et al. Study protocol: Randomised controlled trial to evaluate the impact of an educational programme on Alzheimer's disease patients' quality of life. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(5-8):66. doi:10.1186/s13195-014-0066-1
172. Algar K, Woods RT, Windle G. Measuring the quality of life and well-being of people with dementia: A review of observational measures. *Dement Lond Engl*. 2016;15(4):832-857. doi:10.1177/1471301214540163
173. Landeiro F, Walsh K, Ghinai I, et al. Measuring quality of life of people with predementia and dementia and their caregivers: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2018;8(3):e019082. doi:10.1136/bmjopen-2017-019082
174. Andrieu S, Coley N, Rolland Y, et al. Assessing Alzheimer's disease patients' quality of life: Discrepancies between patient and caregiver perspectives. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2016;12(4):427-437. doi:10.1016/j.jalz.2015.09.003
175. Trigg R, Jones RW, Knapp M, King D, Lacey LA, DADE-2 Investigator Groups. The relationship between changes in quality of life outcomes and progression of Alzheimer's disease: results from the dependence in AD in England 2 longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30(4):400-408. doi:10.1002/gps.4150
176. Schumann C, Alexopoulos P, Perneczky R. Determinants of self- and carer-rated quality of life and caregiver burden in Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34(10):1378-1385. doi:10.1002/gps.5126

177. Sands LP, Ferreira P, Stewart AL, Brod M, Yaffe K. What explains differences between dementia patients' and their caregivers' ratings of patients' quality of life? *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2004;12(3):272-280.
178. Conde-Sala JL, Garre-Olmo J, Turró-Garriga O, López-Pousa S, Vilalta-Franch J. Factors related to perceived quality of life in patients with Alzheimer's disease: the patient's perception compared with that of caregivers. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(6):585-594. doi:10.1002/gps.2161
179. Thorgrimsen L, Selwood A, Spector A, et al. Whose quality of life is it anyway? The validity and reliability of the Quality of Life-Alzheimer's Disease (QoL-AD) scale. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003;17(4):201-208. doi:10.1097/00002093-200310000-00002
180. Naglie G, Hogan DB, Krahn M, et al. Predictors of family caregiver ratings of patient quality of life in Alzheimer disease: cross-sectional results from the Canadian Alzheimer's Disease Quality of Life Study. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2011;19(10):891-901. doi:10.1097/JGP.0b013e3182006a7f
181. Zhao H, Novella JL, Dramé M, et al. Factors associated with caregivers' underestimation of quality of life in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(1):11-17. doi:10.1159/000333070
182. Sousa MFB, Santos RL, Arcoverde C, et al. Quality of life in dementia: the role of non-cognitive factors in the ratings of people with dementia and family caregivers. *Int Psychogeriatr*. 2013;25(7):1097-1105. doi:10.1017/S1041610213000410
183. Missotten P, Dupuis G, Adam S. Dementia-specific quality of life instruments: a conceptual analysis. *Int Psychogeriatr*. 2016;28(8):1245-1262. doi:10.1017/S1041610216000417
184. Bowling A, Rowe G, Adams S, et al. Quality of life in dementia: a systematically conducted narrative review of dementia-specific measurement scales. *Aging Ment Health*. 2015;19(1):13-31. doi:10.1080/13607863.2014.915923
185. Jönsson L, Andreasen N, Kilander L, et al. Patient- and proxy-reported utility in Alzheimer disease using the EuroQoL. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(1):49-55. doi:10.1097/01.wad.0000201851.52707.c9
186. Boyer F, Novella JL, Morrone I, Jolly D, Blanchard F. Agreement between dementia patient report and proxy reports using the Nottingham Health Profile. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(11):1026-1034. doi:10.1002/gps.1191
187. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med*. 2002;64(3):510-519. doi:10.1097/00006842-200205000-00016
188. Wolak A, Novella JL, Drame M, et al. Transcultural adaptation and psychometric validation of a French-language version of the QoL-AD. *Aging Ment Health*. 2009;13(4):593-600. doi:10.1080/13607860902774386

189. Nourhashemi F, Andrieu S, Gillette-Guyonnet S, et al. Effectiveness of a specific care plan in patients with Alzheimer's disease: cluster randomised trial (PLASA study). *BMJ*. 2010;340:c2466. doi:10.1136/bmj.c2466
190. Schölzel-Dorenbos CJM, Ettema TP, Bos J, et al. Evaluating the outcome of interventions on quality of life in dementia: selection of the appropriate scale. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(6):511-519. doi:10.1002/gps.1719
191. Brown A, Page TE, Daley S, et al. Measuring the quality of life of family carers of people with dementia: development and validation of C-DEMQOL. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2019;28(8):2299-2310. doi:10.1007/s11136-019-02186-w
192. Moon H, Adams KB. The effectiveness of dyadic interventions for people with dementia and their caregivers. *Dement Lond Engl*. 2013;12(6):821-839. doi:10.1177/1471301212447026
193. Cartz-Piver L, Polin C, Diebolt C, et al. Therapeutic patient education in Alzheimer's disease and related disorders: Clinical experience and perspectives. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(3):200-207. doi:10.1016/j.neurol.2019.07.028
194. Phung KTT, Waldorff FB, Buss DV, et al. A three-year follow-up on the efficacy of psychosocial interventions for patients with mild dementia and their caregivers: the multicentre, rater-blinded, randomised Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY). *BMJ Open*. 2013;3(11):e003584. doi:10.1136/bmjopen-2013-003584
195. Tang SH, Chio OI, Chang LH, et al. Caregiver active participation in psychoeducational intervention improved caregiving skills and competency. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18(5):750-757. doi:10.1111/ggi.13246
196. Cristancho-Lacroix V, Kerhervé H, de Rotrou J, Rouquette A, Legouverneur G, Rigaud AS. Evaluating the efficacy of a web-based program (diapason) for informal caregivers of patients with Alzheimer's disease: protocol for a randomized clinical trial. *JMIR Res Protoc*. 2013;2(2):e55. doi:10.2196/resprot.2978
197. Martín-Carrasco M, Domínguez-Panchón AI, González-Fraile E, Muñoz-Hermoso P, Ballesteros J, EDUCA Group. Effectiveness of a psychoeducational intervention group program in the reduction of the burden experienced by caregivers of patients with dementia: the EDUCA-II randomized trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(1):79-87. doi:10.1097/WAD.0000000000000003
198. Livingston G, Manela M, O'Keeffe A, et al. Clinical effectiveness of the START (STrategies for RelaTives) psychological intervention for family carers and the effects on the cost of care for people with dementia: 6-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2020;216(1):35-42. doi:10.1192/bjp.2019.160
199. Wuttke-Linnemann A, Baake R, Fellgiebel A. Dyadic Wind of Change: New Approaches to Improve Biopsychological Stress Regulation in Patients with Dementia and Their Spousal Caregivers. *J Alzheimers Dis JAD*. 2019;68(4):1325-1337. doi:10.3233/JAD-181025

200. Song Y, McCurry SM, Lee D, et al. Development of a dyadic sleep intervention for Alzheimer's disease patients and their caregivers. *Disabil Rehabil.* 2021;43(13):1861-1871. doi:10.1080/09638288.2019.1680748
201. Lamotte G, Shah RC, Lazarov O, Corcos DM. Exercise Training for Persons with Alzheimer's Disease and Caregivers: A Review of Dyadic Exercise Interventions. *J Mot Behav.* 2017;49(4):365-377. doi:10.1080/00222895.2016.1241739
202. Potier F, Degryse JM, Bihin B, et al. Health and frailty among older spousal caregivers: an observational cohort study in Belgium. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):291. doi:10.1186/s12877-018-0980-3
203. Jing W, Willis R, Feng Z. Factors influencing quality of life of elderly people with dementia and care implications: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;66:23-41. doi:10.1016/j.archger.2016.04.009
204. Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer, DSM-IV-TR. Accessed December 15, 2018. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/maladies\\_alzheimer\\_et\\_maladies\\_apparentees\\_diagnostic\\_et\\_prise\\_en\\_charge\\_annexe\\_4\\_2011-12-19\\_17-01-43\\_457.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/maladies_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_annexe_4_2011-12-19_17-01-43_457.pdf)
205. Fichier des personnes décédées (Décès) - data.gouv.fr. Accessed May 22, 2020. [/fr/datasets/fichier-des-personnes-decedees/](https://data.gouv.fr/datasets/fichier-des-personnes-decedees/)
206. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994;44(12):2308-2314. doi:10.1212/wnl.44.12.2308
207. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *JAMA.* 1963;185:914-919. doi:10.1001/jama.1963.03060120024016
208. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist.* 1969;9(3):179-186.
209. 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(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
210. Vellas BJ, Wayne SJ, Romero L, Baumgartner RN, Rubenstein LZ, Garry PJ. One-leg balance is an important predictor of injurious falls in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45(6):735-738. doi:10.1111/j.1532-5415.1997.tb01479.x
211. Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F. [Development and contribution to the validation of a brief French version of the Yesavage Geriatric Depression Scale]. *L'Encephale.* 1997;23(2):91-99.
212. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992;41(3):237-248. doi:10.1016/0165-1781(92)90005-n

213. Teri L, McCurry SM, Logsdon R, Gibbons LE. Training community consultants to help family members improve dementia care: a randomized controlled trial. *The Gerontologist*. 2005;45(6):802-811. doi:10.1093/geront/45.6.802
214. Twisk J, Bosman L, Hoekstra T, Rijnhart J, Welten M, Heymans M. Different ways to estimate treatment effects in randomised controlled trials. *Contemporary Clinical Trials Communications* 10 (2018) 80–85.
215. Tavassoli N, Guyonnet S, Abellan Van Kan G, et al. Description of 1,108 older patients referred by their physician to the “Geriatric Frailty Clinic (G.F.C) for Assessment of Frailty and Prevention of Disability” at the gerontopole. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(5):457-464. doi:10.1007/s12603-014-0462-z
216. Subra J, Gillette-Guyonnet S, Cesari M, Oustric S, Vellas B, Platform Team. The integration of frailty into clinical practice: preliminary results from the G erontop ole. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(8):714-720. doi:10.1007/s12603-012-0391-7
217. Soler V, Sourdet S, Balardy L, et al. Visual Impairment Screening at the Geriatric Frailty Clinic for Assessment of Frailty and Prevention of Disability at the G erontop ole. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(8):870-877. doi:10.1007/s12603-015-0648-z
218. Demougeot L, van Kan GA, Vellas B, de Souto Barreto P. Frailty Detection with the G erontop ole Frailty Screening Tool (GFST). *J Frailty Aging*. 2013;2(3):150-152. doi:10.14283/jfa.2013.22
219. Buschke H, Kuslansky G, Katz M, et al. Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology*. 1999;52(2):231-238. doi:10.1212/wnl.52.2.231
220. Juva K, Sulkava R, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Valvanne J, Tilvis R. Usefulness of the Clinical Dementia Rating scale in screening for dementia. *Int Psychogeriatr*. 1995;7(1):17-24. doi:10.1017/s1041610295001815
221. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49(2):M85-94. doi:10.1093/geronj/49.2.m85
222. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 1999;15(2):116-122. doi:10.1016/s0899-9007(98)00171-3
223. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982;17(1):37-49. doi:10.1016/0022-3956(82)90033-4
224. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):17-26. doi:10.1016/j.cger.2010.08.008

225. Robinson CA, Bottorff JL, Pesut B, Oliffe JL, Tomlinson J. The Male Face of Caregiving: A Scoping Review of Men Caring for a Person With Dementia. *Am J Mens Health*. 2014;8(5):409-426. doi:10.1177/1557988313519671
226. Mc Donnell E, Ryan A. Male caregiving in dementia: a review and commentary. *Dement Lond Engl*. 2013;12(2):238-250. doi:10.1177/1471301211421235
227. Arbel I, Bingham KS, Dawson DR. A Scoping Review of Literature on Sex and Gender Differences Among Dementia Spousal Caregivers. *The Gerontologist*. 2019;59(6):e802-e815. doi:10.1093/geront/gny177
228. Thomas P, Ingrand P, Lalloue F, et al. Reasons of informal caregivers for institutionalizing dementia patients previously living at home: the Pixel study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(2):127-135. doi:10.1002/gps.1039
229. Blankevoort CG, van Heuvelen MJG, Boersma F, Luning H, de Jong J, Scherder EJA. Review of effects of physical activity on strength, balance, mobility and ADL performance in elderly subjects with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(5):392-402. doi:10.1159/000321357
230. McCann JJ, Hebert LE, Li Y, et al. The effect of adult day care services on time to nursing home placement in older adults with Alzheimer's disease. *The Gerontologist*. 2005;45(6):754-763. doi:10.1093/geront/45.6.754
231. Luppá M, Luck T, Weyerer S, König HH, Riedel-Heller SG. Gender differences in predictors of nursing home placement in the elderly: a systematic review. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(6):1015-1025. doi:10.1017/S1041610209990238
232. Bernardi F, Cozzani M, Zanasi F. Social inequality and the risk of living in a nursing home: implications for the COVID-19 pandemic. *Genus*. 2021;77(1):9. doi:10.1186/s41118-021-00119-5
233. Somai M et al ,. CARE Campus. A European Consortium Model to Support Formal and Informal Caregiving Training. *Care Weekly* 2018;2:43-4.
234. Champarnaud M, Villars H, Girard P, Brechemier D, Balardy L, Nourhashémi F. Effectiveness of Therapeutic Patient Education Interventions for Older Adults with Cancer: A Systematic Review. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(7):772-782. doi:10.1007/s12603-020-1395-3
235. Koivisto AM, Hallikainen I, Välimäki T, et al. Early psychosocial intervention does not delay institutionalization in persons with mild Alzheimer disease and has impact on neither disease progression nor caregivers' well-being: ALSOVA 3-year follow-up. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(3):273-283. doi:10.1002/gps.4321
236. Barbe C, Jolly D, Morrone I, et al. Factors associated with quality of life in patients with Alzheimer's disease. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):159. doi:10.1186/s12877-018-0855-7
237. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy Amst Neth*. 1990;16(3):199-208. doi:10.1016/0168-8510(90)90421-9

238. Kasper JD, Black BS, Shore AD, Rabins PV. Evaluation of the validity and reliability of the Alzheimer Disease-related Quality of Life Assessment Instrument. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23(3):275-284. doi:10.1097/WAD.0b013e31819b02bc
239. Novelli MMPC, Dal Rovere HH, Nitrini R, Caramelli P. Cross-cultural adaptation of the quality of life assessment scale on Alzheimer disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(2A):201-206. doi:10.1590/s0004-282x2005000200002
240. Zucchella C, Bartolo M, Bernini S, Picascia M, Sinforiani E. Quality of life in Alzheimer disease: a comparison of patients' and caregivers' points of view. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2015;29(1):50-54. doi:10.1097/WAD.0000000000000050
241. Amador-Marín B, Guerra-Martín MD. [Effectiveness of non-pharmacological interventions in the quality of life of caregivers of Alzheimer]. *Gac Sanit*. 2017;31(2):154-160. doi:10.1016/j.gaceta.2016.09.006
242. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry*. 1988;23(3):271-284. doi:10.1016/0006-3223(88)90038-8
243. Gélinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther Off Publ Am Occup Ther Assoc*. 1999;53(5):471-481. doi:10.5014/ajot.53.5.471
244. Sörensen S, Pinquart M, Duberstein P. How effective are interventions with caregivers? An updated meta-analysis. *The Gerontologist*. 2002;42(3):356-372. doi:10.1093/geront/42.3.356
245. Vandepitte S, Van Den Noortgate N, Putman K, Verhaeghe S, Faes K, Annemans L. Effectiveness of Supporting Informal Caregivers of People with Dementia: A Systematic Review of Randomized and Non-Randomized Controlled Trials. *J Alzheimers Dis JAD*. 2016;52(3):929-965. doi:10.3233/JAD-151011
246. Dickinson C, Dow J, Gibson G, Hayes L, Robalino S, Robinson L. Psychosocial intervention for carers of people with dementia: What components are most effective and when? A systematic review of systematic reviews. *Int Psychogeriatr*. 2017;29(1):31-43. doi:10.1017/S1041610216001447
247. Chen HM, Huang MF, Yeh YC, Huang WH, Chen CS. Effectiveness of coping strategies intervention on caregiver burden among caregivers of elderly patients with dementia. *Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc*. 2015;15(1):20-25. doi:10.1111/psyg.12071
248. Ying J, Wang Y, Zhang M, et al. Effect of multicomponent interventions on competence of family caregivers of people with dementia: A systematic review. *J Clin Nurs*. 2018;27(9-10):1744-1758. doi:10.1111/jocn.14326
249. Li T, Wu HM, Wang F, et al. Education programmes for people with diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD007374. doi:10.1002/14651858.CD007374.pub2
250. Vernooij-Dassen M, Kurz X, Scuvee-Moreau J, Dresse A. [The measurement of sense of competence in caregivers of patients with dementia]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003;51(2):227-235.



251. Lawrence V, Fossey J, Ballard C, Moniz-Cook E, Murray J. Improving quality of life for people with dementia in care homes: making psychosocial interventions work. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2012;201(5):344-351. doi:10.1192/bjp.bp.111.101402
252. Piersol CV, Canton K, Connor SE, Giller I, Lipman S, Sager S. Effectiveness of Interventions for Caregivers of People With Alzheimer's Disease and Related Major Neurocognitive Disorders: A Systematic Review. *Am J Occup Ther Off Publ Am Occup Ther Assoc.* 2017;71(5):7105180020p1-7105180020p10. doi:10.5014/ajot.2017.027581
253. Cristancho-Lacroix V, Wrobel J, Cantegreil-Kallen I, Dub T, Rouquette A, Rigaud AS. A web-based psychoeducational program for informal caregivers of patients with Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled trial. *J Med Internet Res.* 2015;17(5):e117. doi:10.2196/jmir.3717
254. Sintonen H. The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications. *Ann Med.* 2001;33(5):328-336. doi:10.3109/07853890109002086
255. Page TE, Farina N, Brown A, et al. Instruments measuring the disease-specific quality of life of family carers of people with neurodegenerative diseases: a systematic review. *BMJ Open.* 2017;7(3):e013611. doi:10.1136/bmjopen-2016-013611
256. Vickrey BG, Hays RD, Maines ML, Vassar SD, Fitten J, Strickland T. Development and preliminary evaluation of a quality of life measure targeted at dementia caregivers. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:56. doi:10.1186/1477-7525-7-56
257. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1487-1492. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x
258. Vitaliano PP, Murphy M, Young HM, Echeverria D, Borson S. Does caring for a spouse with dementia promote cognitive decline? A hypothesis and proposed mechanisms. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(5):900-908. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03368.x
259. Walters K, Frost R, Kharicha K, et al. Home-based health promotion for older people with mild frailty: the HomeHealth intervention development and feasibility RCT. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2017;21(73):1-128. doi:10.3310/hta21730
260. Adja KYC, Lenzi J, Sezgin D, et al. The Importance of Taking a Patient-Centered, Community-Based Approach to Preventing and Managing Frailty: A Public Health Perspective. *Front Public Health.* 2020;8:599170. doi:10.3389/fpubh.2020.599170
261. Chappell NL, Dujela C, Smith A. Spouse and adult child differences in caregiving burden. *Can J Aging Rev Can Vieil.* 2014;33(4):462-472. doi:10.1017/S0714980814000336
262. Adelman RD, Tmanova LL, Delgado D, Dion S, Lachs MS. Caregiver burden: a clinical review. *JAMA.* 2014;311(10):1052-1060. doi:10.1001/jama.2014.304
263. Bannon SM, Grunberg VA, Reichman M, et al. Thematic Analysis of Dyadic Coping in Couples With Young-Onset Dementia. *JAMA Netw Open.* 2021;4(4):e216111. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.6111

264. Quinn C, Clare L, Woods B. The impact of the quality of relationship on the experiences and wellbeing of caregivers of people with dementia: a systematic review. *Aging Ment Health*. 2009;13(2):143-154. doi:10.1080/13607860802459799
265. Daley RT, O'Connor MK, Shirk SD, Beard RL. "In this together" or "Going it alone": Spousal dyad approaches to Alzheimer's. *J Aging Stud*. 2017;40:57-63. doi:10.1016/j.jaging.2017.01.003
266. Conway ER, Watson B, Tatangelo G, McCabe M. Is it all bleak? A systematic review of factors contributing to relationship change in dementia. *Int Psychogeriatr*. 2018;30(11):1619-1637. doi:10.1017/S1041610218000303
267. Nolan M, Ryan T, Ende Prby, Reid D. Towards a More Inclusive Vision of Dementia Care Practice and Research Dementia, vol. 1, 2: pp. 193-211. , First Published Jun 1, 2002.
268. Rosin ER, Blasco D, Pillozzi AR, Yang LH, Huang X. A Narrative Review of Alzheimer's Disease Stigma. *J Alzheimers Dis JAD*. 2020;78(2):515-528. doi:10.3233/JAD-200932
269. Ankri J. The mysterious disappearance of Alzheimer's disease during the Covid-19 crisis *NOG* 2020 (119) 257-258.
270. Hebert CA, Scales K. Dementia friendly initiatives: A state of the science review. *Dement Lond Engl*. 2019;18(5):1858-1895. doi:10.1177/1471301217731433
271. Morgan J. Living well with dementia. *Lancet Neurol*. 2018;17(4):306-307. doi:10.1016/S1474-4422(17)30424-6
272. Oh ES, Rabins PV. Dementia. *Ann Intern Med*. 2019;171(5):ITC33-ITC48. doi:10.7326/AITC201909030

## X Annexes

## Annexe 1 : Liste et présentations des échelles :

### Liste des échelles :

ADL de Katz : Activities of Daily Living, activités de la vie quotidienne  
CIRS-G : Cumulative Illness Rating Scale, version gérontologique  
GDS : Geriatric Depression Scale, échelle de dépression gériatrique (mini GDS)  
IADL de Lawton : Instrumental Activities of Daily Living, activités instrumentales de la vie quotidienne  
MMSE : Mini-Mental State Examination  
NPI : NeuroPsychiatric Inventory, inventaire neuropsychiatrique  
QoL-AD : Quality of life - Alzheimer disease, échelle de qualité de vie dans la maladie d'Alzheimer  
ZBI : Zarit Burden Inventory en anglais, inventaire du fardeau de Zarit  
Test de station unipodale : One leg balance  
NHP : Nottingham Health Profile  
SPPB : Short Physical Performance Battery  
Fried : Score de Fragilité de Fried  
MNA : Mini Nutritional Assessment

### Présentation des échelles :

#### QoL-AD : LOGSDON ET AL., 2002

L'échelle de qualité de vie de Logsdon est une échelle en 13 items, scorés sur 4 points chacun soit un score total sur /52. Elle est validée en français, en autoquestionnaire et heteroquestionnaire et s'adresse à des patients aux stades de démence jusqu'à modérément sévère (MMSE <11)

#### NEURO PSYCHIATRIC INVENTORY (NPI) : CUMMINGS ET AL., 1994

L'inventaire neuropsychiatrique (NPI) est un outil d'évaluation des symptômes psychocomportementaux. Chacun des 12 items du NPI interroge la présence du symptôme (oui/non), sa fréquence F (de 1 à 4) sa gravité G (de 1 à 3) et comporte donc un sous score FxG /12  
Il est renseigné soit par les soignants (NPI ES) soit par les aidants informels. Le retentissement est également interrogé mais ne rentre pas dans le calcul du score.

#### ZARIT (ZARIT BURDEN INVENTORY) : ZARIT ET AL., 1980

Echelle mesurant le sentiment de fardeau. Comprenant 22 items, scorés de 0 à 4 selon la fréquence, le score total qui est la somme des scores obtenus à chacun de 22 items, varie donc de 0 à 88.  
L'échelle de Zarit est validée en français en autoquestionnaire mais aussi en heteroquestionnaire par un soignant Le score - ≤ 21 : fardeau absent ou faible ; - 21 à 40 : fardeau léger à modéré, - 41 à 60 : ; Le score fardeau modéré à sévère ; - 61 à 88 : fardeau sévère.

#### ADL (ACTIVITIES OF DAILY LIVING) DE KATZ : KATZ ET AL., 1963

Echelle d'évaluation de l'autonomie dans les activités de base de la vie quotidienne, en 6 items (l'hygiène corporelle, la capacité à l'habillage, la capacité à aller aux toilettes, la continence, la capacité à manger, et la locomotion). Les items sont scorés de 0 à 1 (0 ; 0,5 ; 1 selon le niveau d'aide dont la personnes a besoin pour l'activité) soit un score total sur /6.

#### IADL (INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING) DE LAWTON : LAWTON ET AL., 1969

Echelle d'évaluation de l'autonomie dans les activités instrumentales de la vie quotidienne, en 8 items (huit activités instrumentales de la vie quotidienne : capacité à utiliser le téléphone, capacité à faire les courses, préparation des repas, entretien ménager, blanchisserie, utilisation des moyens de

transport, responsabilité vis-à-vis de son traitement médicamenteux et aptitude à gérer le budget). Les items sont scorés 0 ou 1 selon soit un score total sur /8.

**MMSE : FOLSTEIN ET AL 1975**

Le Minimal state examination est un outil d'évaluation des fonctions cognitives, validé en français, sur 30 points . 7 categories sont étudiées (orientation dans le temps et l'espace, memorisation, attention, rappel, langage, et visuospatial).

**NHP (NOTTIGHAM HEALTH PROFILE) : BOYER ET AL.,2004**

L'échelle de NHP est une échelle d'évaluation du bien être psychique en autoquestionnaire. Elle est validée en français et chez la personnes âgées. Elle explore 6 domaines de la vie de l'individu (douleur, mobilité, sommeil, énergie en général, réactions émotionnelles et isolement social). Le score total est sur / 100. Les sous scores sont pondérés.

**CIRS-G : MILLER ET AL 1992**

La Cumulative Illness Rating Scale est une echelle de comorbidités. Elle distingue 13 systèmes d'organes et leur attribue différents points en fonction de 5 degrés de sévérité de 0 à 4. allant de 0. La somme des scores des 13 systèmes d'organes permet d'obtenir un score final. Miller et al en 1992 ont révisé la CIRS pour l'appliquer aux patients geriatriques (CIRS G)

**MINI-GDS : CLÉMENT ET AL 1997**

Issue de la (GDS, Geriatric Depression Scale (Yesavage et al 1983) qui est un questionnaire qui se rapporte à la symptomatologie dépressive chez les personnes âgées. Le questionnaire de 30 items en autoquestionnaire. La Mini GDS est une version brève validée en français (validée en français par Clement et al 1997)

**STATION UNIPODALE : VELLAS ET AL 1997**

Test clinique d'équilibre estimant le risque de chute, consistant à demander à la personne de rester au moins cinq secondes sur une seule jambe. Le risque de chute est accru si la personne ne peut pas rester 5 secondes sur une des deux jambes.

**Short Physical Performance Battery (SPPB) (Guralnik et al 1994)**

Test clinique qui évalue les performances physiques des patients évalués à partir de 3 tests :

- La vitesse de marche sur 4 mètres,
- Le lever de chaise 5 fois de suite,
- L'équilibre pied joint, en position semi-tandem et en position tandem complète.

Le test est coté de 0 à 4 points, 0 correspondant à un test non réussi et 4 à un test réussi. Le score total est sur 12 points. On classe les performances en trois niveaux :

- Faibles performances : SPPB Inférieur à 7/12 ,
- Performances moyennes : SPPB entre 7 et 9/12,
- Bonnes performances : SPPB supérieur à 9/12.

**Score de Fragilité de Fried (Fried et al 2001)**

Test en 5 items , présence de :

- Perte de poids involontaire
- Epuisement subjectif
- Force de la poignée de main
- Vitesse de marche sur 4 metres
- Activité physique

Ce score est coté de 0 à 5 points et il classe le statut des individus en 3 catégories : fragile ( au moins trois de ces critères), préfragile (au moins un et robuste (aucun)

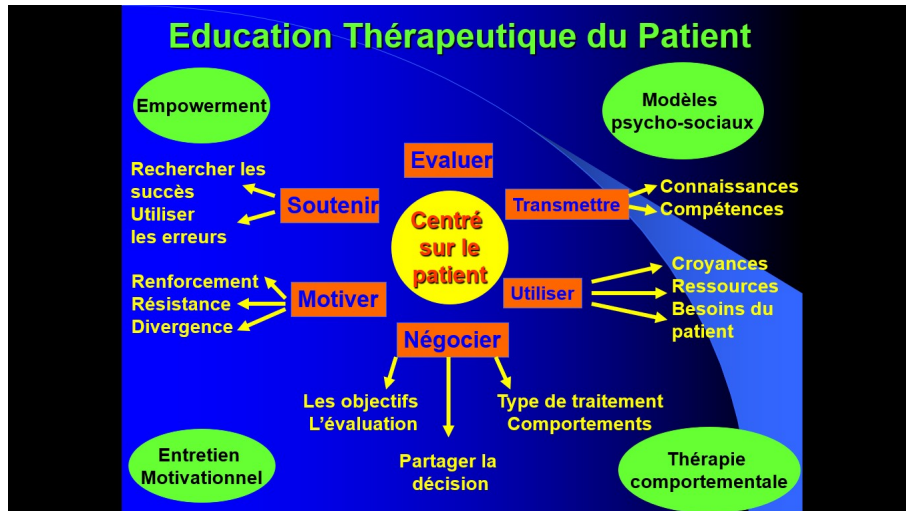
**Mini Nutritional Assessment (MNA) (Vellas et al 1999)**

Evalue l'état nutritionnel par 18 questions sur : la perte d'appétit, la perte de poids, la motricité, les comorbidités, l'alimentation, l'autonomie, la perception de son état de santé, l'IMC, le périmètre brachial, la circonférence du mollet. Ce score est coté de 0 à 30 points et il classe le statut nutritionnel en 3 catégories :

- Dénutrition : MNA inférieur à 17/30,
- À risque de dénutrition : MNA entre 17 et 23,5/30,
- Bon état nutritionnel : MNA supérieur à 23,5/30

## Annexe 2 : Principes généraux de l'Education thérapeutique

D'après OMS, support du materiel pédagogique du DU ETP Faculté de Medecine de Toulouse



Les étapes d'un programme d'ETP , d'après le GUIDE HAS 2007 ETP : definition, finalités, organisation

- 1**

Élaborer un diagnostic éducatif

  - Connaître le patient, identifier ses besoins, ses attentes et sa réceptivité à la proposition de l'ETP.
  - Appréhender les différents aspects de la vie et de la personnalité du patient, évaluer ses potentialités, prendre en compte ses demandes et son projet.
  - Appréhender la manière de réagir du patient à sa situation et ses ressources personnelles, sociales, environnementales.
- 2**

Définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage

  - Formuler avec le patient les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique.
  - Négocier avec lui les compétences, afin de planifier un programme individuel.
  - Les communiquer sans équivoque au patient et aux professionnels de santé impliqués dans la mise en œuvre et le suivi du patient.
- 3**

Planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP individuelle ou collective ou en alternance

  - Sélectionner les contenus à proposer lors des séances d'ETP, les méthodes et techniques participatives d'apprentissage.
  - Réaliser les séances.
- 4**

Réaliser une évaluation des compétences acquises, du déroulement du programme

  - Faire le point avec le patient sur ce qu'il sait, ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et appliquer, ce qu'il lui reste éventuellement à acquérir, la manière dont il s'adapte à ce qui lui arrive.
  - Proposer au patient une nouvelle offre d'ETP qui tient compte des données de cette évaluation et des données du suivi de la maladie chronique.

## Les critères qualité de l'ETP

*D'après le GUIDE HAS 2007 ETP : définition, finalités, organisation*

### L'éducation thérapeutique du patient doit :

- ▶ être centrée sur le patient : intérêt porté à la personne dans son ensemble, prise de décision partagée, respect des préférences ;
- ▶ être scientifiquement fondée (recommandations professionnelles, littérature scientifique pertinente, consensus professionnel) et enrichie par les retours d'expérience des patients et de leurs proches pour ce qui est du contenu et des ressources éducatives ;
- ▶ faire partie intégrante du traitement et de la prise en charge ;
- ▶ concerner la vie quotidienne du patient, les facteurs sociaux, psychologiques et environnementaux ;
- ▶ être un processus permanent, qui est adapté à l'évolution de la maladie et au mode de vie du patient ; elle fait partie de la prise en charge à long terme ;
- ▶ être réalisée par des professionnels de santé formés à la démarche d'éducation thérapeutique du patient et aux techniques pédagogiques, engagés dans un travail en équipe dans la coordination des actions ;
- ▶ s'appuyer sur une évaluation des besoins et de l'environnement du patient (diagnostic éducatif), et être construite sur des priorités d'apprentissage perçues par le patient et le professionnel de santé ;
- ▶ se construire avec le patient, et impliquer autant que possible les proches du patient ;
- ▶ s'adapter au profil éducatif et culturel du patient, et respecter ses préférences, son style et rythme d'apprentissage ;
- ▶ être définie en termes d'activités et de contenu, être organisée dans le temps, réalisée par divers moyens éducatifs :
  - utilisation de techniques de communication centrées sur le patient,
  - séances collectives ou individuelles, ou en alternance, fondées sur les principes de l'apprentissage chez l'adulte (ou l'enfant),
  - accessibilité à une variété de publics, en tenant compte de leur culture, origine, situation de handicap, éloignement géographique, ressources locales et du stade d'évolution de la maladie,
  - utilisation de techniques pédagogiques variées, qui engagent les patients dans un processus actif d'apprentissage et de mise en lien du contenu des programmes avec l'expérience personnelle de chaque patient,
- ▶ être multiprofessionnelle, interdisciplinaire et intersectorielle, intégrer le travail en réseau ;
- ▶ inclure une évaluation individuelle de l'ETP et du déroulement du programme.

# Impact of a Therapeutic Educational Program on Quality of Life in Alzheimer's Disease: Results of a Pilot Study

Hélène Villars<sup>a,\*</sup>, Charlotte Dupuy<sup>a,b</sup>, Amélie Perrin<sup>a</sup>, Bruno Vellas<sup>a,c</sup> and Fati Nourhashemi<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Toulouse University Hospital, Department of Geriatric Medicine, Toulouse, France

<sup>b</sup>Inserm 1027, University of Toulouse III, Toulouse, France

<sup>c</sup>Inserm U558, University Toulouse III, Toulouse, France

Accepted 26 May 2014

## Abstract.

**Background:** Therapeutic patient education is expanding in the field of Alzheimer's disease (AD).

**Objective:** To evaluate the impact of a therapeutic educational program, on AD-affected patients and their caregivers, living in the community, on the patient's quality of life.

**Methods:** Non experimental before and after study. Patient/caregiver dyads were recruited in the geriatric department of the Toulouse University Hospital. The intervention consisted of an educational program, designed for both patients and caregivers. It included two individual sessions (at baseline (M0) and two months later (M2)) and four group sessions for caregivers only, one per week between M0 and M2. The primary outcome was the patient's quality of life at two months, hetero-evaluated by the caregiver. We compared the QoL-AD score between M0 and M2 with a paired Student's test. The secondary outcomes were patient's autonomy (activities of daily living) and caregiver's burden (Zarit Burden interview).

**Results:** 29 patient/caregiver dyads were recruited. The QoL-AD score was  $24.6 \pm 5.1$  at M0 versus  $27.2 \pm 6.0$  at M2 ( $p = 0.038$ ). This difference is statistically significant. There was no difference in the secondary outcomes.

**Conclusion:** This study revealed a significant positive impact of a therapeutic educational program on patients' quality of life. Our results led us to design a randomized controlled trial called the THERAD study (THERapeutic education in Alzheimer's disease). It started in January 2013, and the results will be available in 2015. If the efficacy of this approach is proven, it will be important to implement educational programs in the care plan of these patients.

Keywords: Alzheimer's disease, therapeutic education, caregiver, quality of life



## Annexe 4: Echelles de qualité de vie dans les MAMA

D'après Novella et al, 2012. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieill* 10 (4) : 365-72

	Maladie d'Alzheimer			Démence					
	AAIQOL	ADRQL	QOL-AD	Qualid	CBS	DQoL	Demqol /Demqol-Aidant	Qolas	Qualidem
Auteur	Albert et al. (1996)	Rabins et al. (1999)	Logsdon et al. (1999)	Weiner et al. (2000)	Ready et al. (2002)	Brod et al. (1999)	Smith et al. (2005)	Selai et al. (2001)	Ettema et al. (2006)
Nombre d'items	21	47	13	11	19	29 + 1 global	28/31 (aidant)	10	40
Type de passation	Soignant, proche	Soignant, proche	Patient, aidant, les 2	Soignant	Patient + aidant	Patient	Patient, aidant	Patient, soignant	Patient (observation)
Stade de démence	Léger-sévère	Tous	Léger-moderé MMSE > 10	Sévère	Léger-moderé	Léger-moderé MMSE > 12	Léger-moderé	Léger-moderé MMSE > 10	Léger-sévère
Cohérence interne	—	$\alpha = 0,80$	$\alpha = 0,81-0,90$	$\alpha = 0,77$	$\alpha = 0,81$	$\alpha = 0,67-0,89$	$\alpha = 0,87$	$\alpha = 0,78$	$\alpha = 0,60-0,90$
Reproductibilité	$r > 0,6$	—	ICC = 0,76-0,92	$r = 0,81$	ICC = 0,90	$r = 0,64-0,90$	$r = 0,76-0,84$	—	ICC = 0,66-0,88 $r = 0,74-0,88$
Patient population	Institution	Institution	Domicile, institution	Institution	Domicile, institution	Domicile, institution	Domicile, institution	Institution	Institution
Validation en Français	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui

D'après Bowling et al 2015 *Aging & Mental Health* 19 : 13-31

Table 2. The psychometric properties of the QoL dementia instruments.

	A&A	ADRQL	BASQID	CBS	DCM	DQOL	DEM-QOL (proxy)	OQOLD/OQOL-DA	PES-AD	PDS	PWB-CIP	QOL-AD patient (proxy)	QOLAS	QOL-D	QUAL-ID	QUAL-IDEM
Acceptability	+	0	+	0	0	++	++ (+++)	0	0	0	0	0 (0)	0	++	0	++
Reliability																
Internal consistency	0	+++	++	++	+	++	+++ (+++)	0	+	0	++	+++ (+++)	++	+++	+	++
Test-retest	++	0	+	0	0	++	++ (+)	0	0	+++	+	+++ (+++)	0	0	+++	0
Inter-rater reliability	0	+	NA	++	++	NA	NA (0)	+	0	0	0	NA (+)	NA	++	+++	+
Validity																
Content	++	+++	+	+	+	+++	++ (+++)	0	0	+	0	+++ (+++)	+++	++	+	++
Criterion-related	+	0	0	++	++	0	0	0	0	0	0	0 (0)	+	0	++	+
Construct: convergent validity	+	+++	+	+	0	++	+(+)	++	+	0	0	+++ (+++)	+++	++	++	++
Construct: discriminant validity	0	0	+	0	0	0	+(+)	0	0	0	0	0 (0)	0	0	++	++
Known groups differences	+	0	0	0	0	++	0	+	0	+	++	+++ (0)	+++	0	+	++
Factor structure: factor analysis/principal components analysis	0	0	+	0	+	+++	+(+)	0	0	0	+	+(+)	0	++	+	+
Responsiveness	0	0	+	0	0	0	+(+)	0	0	0	0	0 (0)	0	0	++	0
Respondent burden	0	+	0	0	0	+++	+(+)	0	++	+	0	+++ (+++)	0	0	0	+
Cultural and language adaptations	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+(+)	0	0	+	++

Notes: 0: no supportive evidence or not tested; +: some limited evidence; ++: some good evidence (although some aspects do not meet criteria or some aspects not tested/reported); +++: good evidence; NA, not applicable. Ratings are also affected by the quantity of evidence, e.g. good inter-rater reliability from a single study may receive a ++ rating instead of +++, and so on. In the case of 'factor analysis': 0: no analysis or evidence reported; +: evidence in terms of hypothetical factor structure is not good (e.g. a different number of factors have emerged); ++: factors largely emerge as expected; +++: the factor structure is confirmed (in at least one study).

## Annexe 5 : Protocole de THERAD



### Impact of a Therapeutic Education Program for Alzheimer's disease on patients and caregivers



Dr Hélène VILLARS MD (1,2), Pr Maria-Eugenia Soto-Martin MD, PhD (1,2), Dr Virginie Gardette MD, PhD (1,2)

1- Geriatric Department Toulouse University Hospital, Purpan, Place Baylac 31300 Toulouse, France  
2- UMR 1027 INSERM University Toulouse III, Epidemiology and analysis in Public Health.

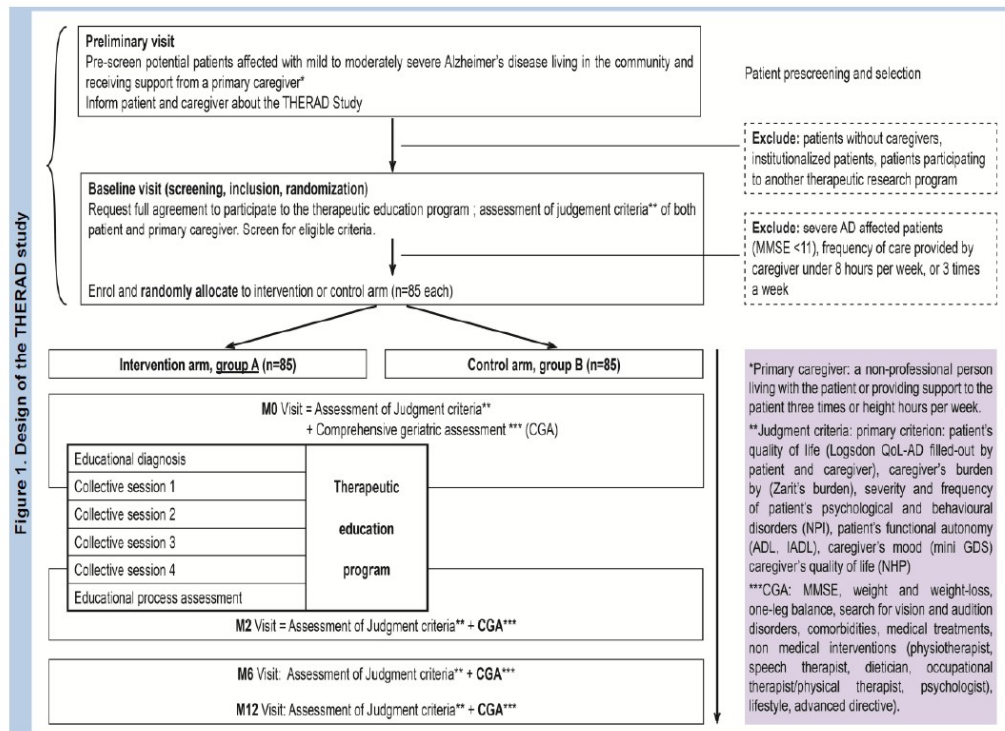
#### INTRODUCTION

Therapeutic patient education is a recent non-pharmacological approach for Alzheimer's disease affected patients and their families. It has been defined by the World Health Organisation (WHO) and recommended by the HAS (Haute Autorité de Santé) in France. It consists in delivering information, advice and support to caregivers by the mean of paedagogic methods and in helping patients by taking into account their beliefs, choices and wills. In our team in the Toulouse University Hospital, we designed and conducted a randomized controlled trial called the THERAD study (Therapeutic Education in Alzheimer's Disease study) to determine whether such an intervention for the dyad (patient/caregiver) improves patients' quality of life. This study has been conducted between the 1st January 2013 and the 1st January 2017. It enrolled 196 dyads. We assumed that the intervention will improve the patient's quality of life (QoL AD scale (Logsdon 2002)), will lessen the patients' behavioral and psychological symptoms (NPI (Cummings 1994)) and decrease the caregivers' burden (ZARIT 1980). We also collected data on caregivers' quality of life, and patients' autonomy and cognitive functions as secondary outcomes.

#### METHODS

This study is a 12 months monocentric randomized controlled intervention trial (fig 1). One hundred and seventy dyads (patient-caregiver) in which the patient suffers from mild to moderately severe AD (MMSE 11 to 26), lives in community dwelling and has a primary caregiver, will be included during 18 months. The control group (n=85) will benefit from routine care. The intervention group (n=85) will benefit in addition from two consultation for the dyad AD patient/caregiver (M0: therapeutic education diagnosis, comprehensive geriatric assessment (CGA) and

assessment of the judgment criteria, and M2: assessment of the response to the educational objectives and of the judgment criteria) and four group sessions of therapeutic education for caregivers only between M0 and M2 (table 1). Monitoring will consist of two consultations to 6 and 12 months including assessment of primary and secondary judgment criteria.



**Table 1: Objectives and topics of the collective sessions**

Collective session	Objectives
Session 1: Knowledge of the disease	- Identify the patient's cognitive functions impaired or not. - Understand how they can be linked to Alzheimer's disease. - Identify the remaining functional abilities. - Know the non-pharmacological measures to be implemented to promote functional autonomy.
Session 2: Pharmacological and non pharmacological treatments. Behavioural and psychological symptoms of dementia.	- Know the different pharmacological treatments, signs of poor tolerance and adverse effects. - Identify behavioral and psychological symptoms of the disease. - Know the non-pharmacological measures to be implemented to prevent them.
Session 3: Crisis situations. Prevention of caregiver's exhaustion.	- Identify situations at risk of complications (treatment modification, concomitant illness, change of environment, relocation). - Recognize and prevent the burnout.
Session 4: Assistive devices and care pathways.	- Know the assistive devices, respite solutions, patient associations, and legal aspects raised by the disease. - Know the resources available in emergency situations (general practitioner, specialist consultation, hospitalization).

#### RESULTS

THERAD enrolled 196 dyads, 88 in each group. Data have been collected in an Access data basis and their management will be finished in april 2019. Data analysis will be performed with the SAS software. In this thesis, we made the assumption that an educational intervention would improve the patient's quality of life estimated on the QoL AD scale (Logsdon 2002), heteroevaluated by the caregiver. We will compare the QoL AD scores in the two groups at 2 months by n intention to treat analysis using linear mixed model. Intention to treat analysis will be performed adjusting for patient (disease severity) caregiver characteristics (burden and occurrence of life event that may interfere) with the patient's quality of life. We also assumed that the patients' behavioral and psychological symptoms (BPSD) will be reduced by the intervention. We will compare the incidence of BPSD in the two groups at 6 months (defined by the NPI (Neuro Psychiatric Inventory NPI (Cummings 1994)). We will use a survival model such as the Cox model (multivariate model) in intention to treat. Then we assumed that the caregivers' burden will be reduced in the intervention group. We plan to compare the caregivers' burden (ZARIT 1980) in the two groups at 6 months. We plan to use a multilevel cross classified statistical model of Zarit scores, also in an intention to treat analysis.

## Annexe 6 : Exemples d'outils pédagogiques utilisés dans l'essai THERAD

Basées sur un guide publié par l'INPES (Santé Publique France) et guide HAS

Outil de diagnostic éducatif patient : le livret patient

The image shows the cover and the first page of a patient booklet. The cover is green with the title 'Mes sentiments face à ma maladie' in white text. The first page is white with a grid border and contains the following text:

Consultation du . . . / . . . / . . .

► Je coche les sentiments qui décrivent le mieux ce que je ressens par rapport à ma maladie.

Actuellement, je me sens :

<input type="checkbox"/> Optimiste	<input type="checkbox"/> Anxieuse (e)
<input type="checkbox"/> Confiant (e)	<input type="checkbox"/> Triste (e)
<input type="checkbox"/> Content (e)	<input type="checkbox"/> Ennuyé (e)
<input type="checkbox"/> Réconforté (e)	<input type="checkbox"/> Désespéré (e)
<input type="checkbox"/> Fier (e)	<input type="checkbox"/> Déprimé (e)
<input type="checkbox"/> Courageux (se)	<input type="checkbox"/> En colère
<input type="checkbox"/> Resigné (e)	<input type="checkbox"/> Honteux (se)

Quoi d'autre ?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Le outils vecteurs :

The image shows the cover of a 'Carte de soins et d'urgence' for Alzheimer's disease. It features the French flag and the logo of the French Republic. The text on the cover includes:

Ministère de la Santé  
Ministère des Solidarités  
et des Sports  
Direction Générale de la Santé

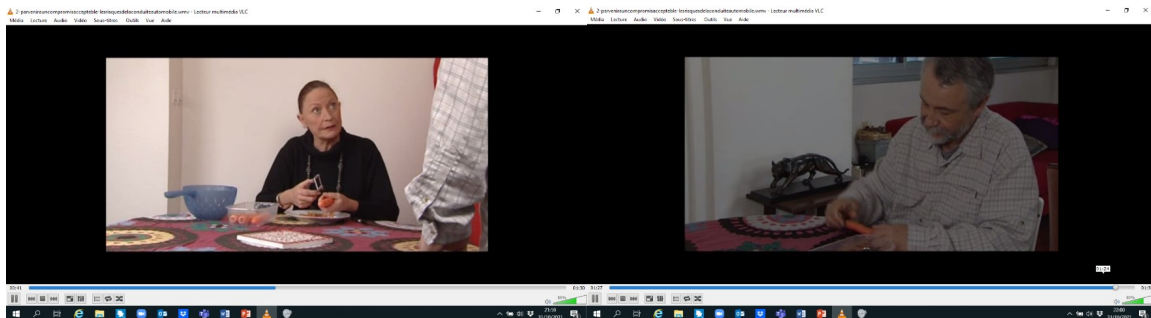
Carte de soins et d'urgence  
Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro-dégénérative d'évolution progressive, caractérisée par des troubles de mémoire, du jugement, du langage, de l'orientation et des autres fonctions supérieures, retentissant progressivement sur l'autonomie. Les patients n'ont pas toujours conscience d'être atteints de la maladie.

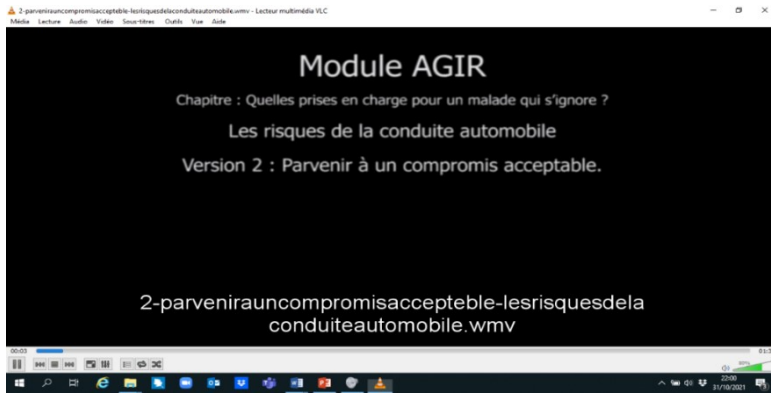
Nom : \_\_\_\_\_  
Prénom : \_\_\_\_\_

Cette carte est remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade ou avec le représentant. Ce document est confidentiel et soumis au secret médical. Nul ne peut en régler la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal. Il est recommandé de conserver cette carte sur vous, elle est très utile voire indispensable en cas d'urgence.

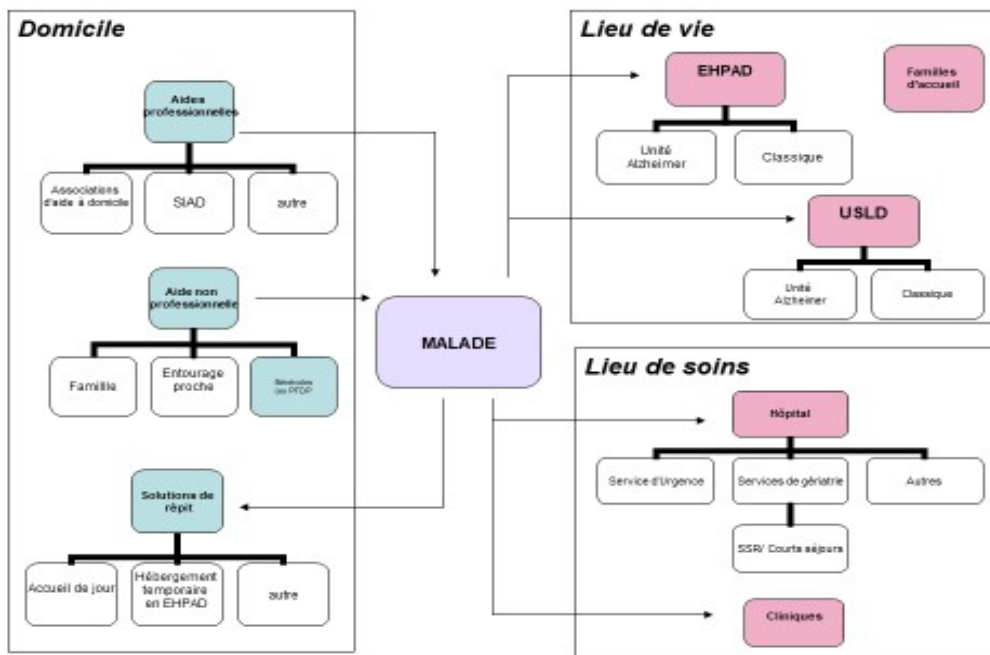
Support audiovisuels :



Films créés par la Fondation Novartis, en libre usage



## Supports pedagogiques informatifs





## Soutien à des chercheurs en sciences humaines et sociales

---

### BOURSES DOCTORALES 2019

**Julien Bergeot**, doctorant à l'Université Cergy-Pontoise, pour son travail de recherche en sciences économiques intitulé « **Activité professionnelle et aide informelle : quelles articulations ?** », sous la direction du Pr. Olivier Donni et de la Pr. Dominique Meurs.

**Timothy Daly**, doctorant à Sorbonne Université, pour son travail de recherche en philosophie intitulé « **Une analyse épistémologique des savoirs et des traitements relatifs à la maladie d'Alzheimer** », sous la co-direction de la Pr. Anouk Barberousse ainsi que du Pr. Yves Agid et du Dr. Stéphane Epelbaum.

**Thomas Tannou**, doctorant à l'Université de Franche-Comté, pour son travail de recherche en neurosciences intitulé « **Exploration de la capacité de prise de décision d'entrée en institution des patients âgés présentant des troubles neurocognitifs type maladie d'Alzheimer** », sous la direction du Pr. Régis Aubry.

### BOURSES 2018 RENOUVELLÉES EN 2019

**Mathieu Noir**, doctorant à l'Université Lumière-Lyon-II, pour son travail de recherche en sociologie « **Socialisation des proches aidants à une maladie neurodégénérative et cadres des trajectoires d'aide** », sous la direction de la Pr. Isabelle Mallon.

**Kévin Polet**, doctorant à l'Université de Nice-Sophia-Antipolis, pour son travail de recherche en psychologie « **Cognition sociale et pathologies neurodégénératives : exploration des mécanismes neurofonctionnels et applications cliniques** », sous la direction de Galina lakimova.

**Hélène Villars**, doctorante à l'Université de Toulouse III - Paul Sabatier, pour son travail de recherche en santé publique « **Impact d'une intervention de type éducation thérapeutique adressée au couple aidant-aidé dans la maladie d'Alzheimer sur la qualité de vie du patient et de son aidant** », sous la direction de la Pr. Maria-Eugenia Soto-Martin et du Pr Virginie Gardette

[Alzheimer : quels acteurs font bouger les lignes en 2019 ? | Fondation Médéric Alzheimer \(fondation-mederic-alzheimer.org\)](http://fondation-mederic-alzheimer.org)

## Annexe 8 : Travaux Ancillaires: présentation du Projet Européen Care Campus (EIT Health)

### Moc « Care for carers » : Aider une personne âgée un rôle à part entière, conseils et soutien »



Le cours en ligne (MOOC) « Care for Carers : Aider une personne âgée un rôle à part entière conseils et soutien »



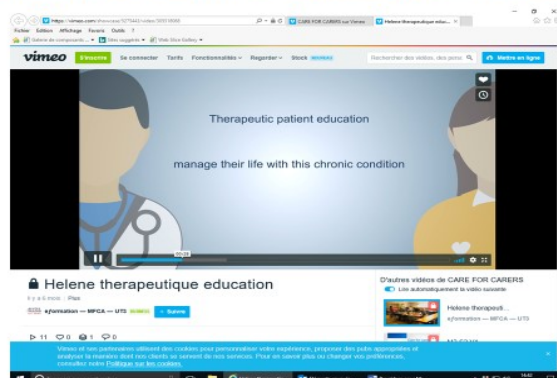
### Le projet CARE- CAMPUS



#### 2019 CARE Campus Collaborators



Le cours en ligne (MOOC) « Care for Carers : Aider une personne âgée un rôle à part entière conseils et soutien »



## EFFECTIVENESS OF THERAPEUTIC PATIENT EDUCATION INTERVENTIONS FOR OLDER ADULTS WITH CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW

M. CHAMPARNAUD<sup>1</sup>, H. VILLARS<sup>1,2</sup>, P. GIRARD<sup>1</sup>, D. BRECHEMIER<sup>1</sup>,  
L. BALARDY<sup>1,3</sup>, F. NOURHASHEMI<sup>1,3</sup>

1. Geriatric Department, University Hospital, Toulouse, France; 2. UMR 1027 Department of Epidemiology and Public Health- Aging, University of Toulouse III, Toulouse, France; 3. Inserm U 558, University Toulouse III, F-31073, Toulouse, France. Corresponding author: Marie Champarnaud, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Place Baylac, URM Post-Emergency Unit, Hôpital de Purpan, 31059 Toulouse Cedex, France, Fax: 00.33.5.61.77.99.27, Phone: 00.33.5.61.77.22.74, champarnaud.m@gmail.com

**Abstract:** The incidence of cancer increases with age and demographics shows that the population of western countries is dramatically ageing. The new discipline of Geriatric Oncology is emerging aiming at providing tailored and patient-centred support to older adults with cancer. With the development of oral cancer therapy and outpatient treatments, Therapeutic Patient Education (TPE), aiming at enabling the patient and their relatives to cope with the disease in partnership with health professionals, appears to be an interesting and useful tool. The purpose of this paper is to search for evidence of the effectiveness of educational interventions for patients in older adults with cancer. The first screening found 2,617 articles, of which 150 were eligible for review. Among them, fourteen finally met the inclusion criteria: experimental and quasi-experimental studies enrolling older adults (over 65 years old), suffering from cancer and receiving an educational intervention. The types of educational intervention were diverse in these studies (support by phone and web base material). The results appear to be positive on anxiety, depression and psychological distress, patient knowledge and pain. However, data currently available on the effectiveness of a TPE program in Geriatric Oncology is lacking. Further studies are needed to assess the effectiveness of TPE programs adapted to the specific circumstances of the older adult.

**Key words:** Geriatric oncology, patient education, counselling, older patient with cancer, literature review.

### Introduction

#### Context

The prevalence of cancer in people over 65 years of age is high and increasing worldwide (1). Cancer is a public health issue in Western countries; by 2020 fifteen million new cases of cancer could appear per year, according to the World Cancer Report, compared to fourteen million in 2012 (1). The prevalence of cancer increases with age and the population is ageing. These two facts will cause the total number of older adults with cancer to increase dramatically in the future. For example, in France in 2015, 60,9 % of cancers diagnosed occurred in people over 65 years old and 10,9% occurred in people over 85 years of age (2, 3).

In addition, there are many age-related specificities in cancer management (comorbidities, treatment goals, drug toxicity, adherence to drugs, role of the relative...) underlying the necessity for Geriatric Oncology to develop.

Cancer has become a chronic disease thanks to advances in treatment. As patients suffer from a chronic condition, it appears that older adults with cancer could benefit from educational approaches and especially Therapeutic Patient Education (TPE). TPE is a basic, lasting component of patient management, according to the World Health Organization definition (WHO) (4). It aims at enabling people with chronic conditions to manage their illness and to cope with it in daily living, in partnership with health care professionals. TPE helps patients and their relatives acquire or maintain skills of self-management, through a patient-centred approach. By

the mean of the specific methods and tools, tailored to the patient's need, organised educational activities are planned by a multidisciplinary team: physicians, nurses, dieticians, pharmacists, physiotherapists, ergotherapists, psychiatrists/psychologists, social workers, occupational health specialists, chiropodists and other professionals (specialists in education, health insurance specialists, hospital

administrators, school health educators and others). The components of TPE are patient-centred

communication tools (active listening, empathy and motivational interview), pedagogical methods (participative learning, brainstorming, roundtable and role-play case studies) and educational tools (audio, video, web-based programs, e-learning, booklets etc.) (WHO). The format of any TPE program includes individual and/or group sessions designed to provide information on the disease but also to share experience and knowledge. TPE is finally a continuous process, integrated into health care designed to help patients and their families live with a chronic condition, adhere to treatment and to limit the complications and consequences of the illness on their quality of life.

TPE has shown efficacy in the treatment of chronic pathologies, such as asthma (5), diabetes (6), psychiatric diseases (7, 8), or obesity (9). Recently, this approach became an important component in the management of patients with Alzheimer's disease and their caregivers (10). In oncology it is a fast-growing tool, and its interest is all the more important with ambulatory care taking the lead, given the appearance of numerous oral treatment options (11).