

Les troubles du comportement

Capacité de gériatrie

Pr. Novella, Dr Debart
C.H.U. Reims

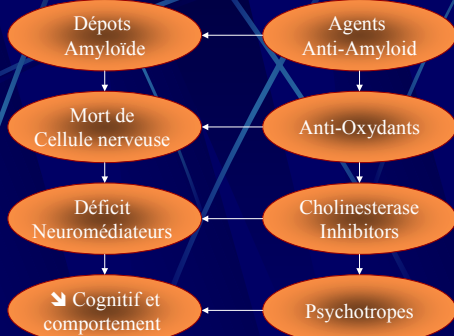
MANIFESTATIONS CLINIQUES

Troubles Cognitifs

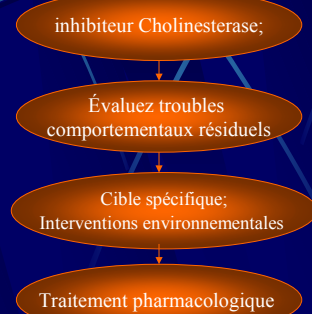
- Troubles de la mémoire
- Aphasie
- Apraxie
- Agnosie
- Troubles intellectuels

Troubles Non Cognitifs

- Troubles de l'humeur
- Manifestations psychotiques
- Troubles du comportement



Traitement de Personnes avec maladie d'Alzheimer



IDENTIFICATION DES TROUBLES DU COMPORTEMENT

Pourquoi un diagnostic étiologique ?

Pour ne pas administrer un traitement symptomatique avant :

- d'avoir identifié le type de trouble du comportement
- d'avoir évoqué et traité les facteurs déclenchants

Car les thérapeutiques ne sont pas univoques :

- Traitement de la maladie d'Alzheimer
- Traitement de la cause du trouble
- Traitement du trouble en tant que symptôme

Une ou plusieurs causes

Tout trouble du comportement :

- ▶ a une ou plusieurs causes
 - parfois un facteur déclenchant évident
 - parfois plusieurs facteurs intriqués
 - parfois pas de cause retrouvée
- ▶ est modulé par :
 - la personnalité antérieure
 - la maladie
 - la réaction de l'entourage

4 catégories d'étiologies

1. La maladie d'Alzheimer
 - Signes de la maladie
 - Incompréhension du monde dans lequel il vit
2. Une maladie somatique associée par ex. :
 - Rétention, fécalome, infections, douleur, troubles métaboliques (hypo ou hypernatrémie), hypoxie, iatropathologie (médicaments, sondes, contentions ...)
3. Une maladie psychiatrique associée
4. Un environnement inadapté

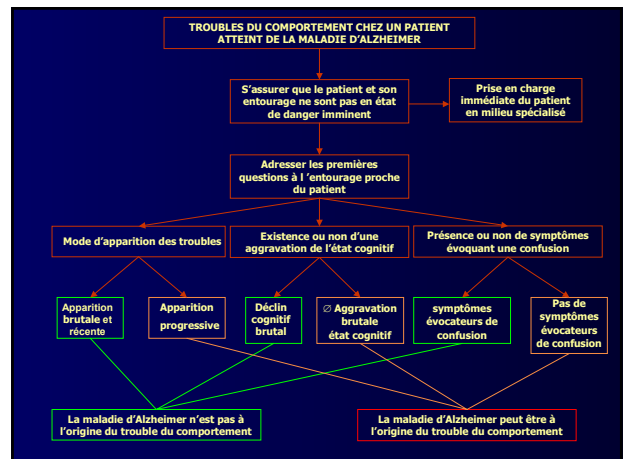
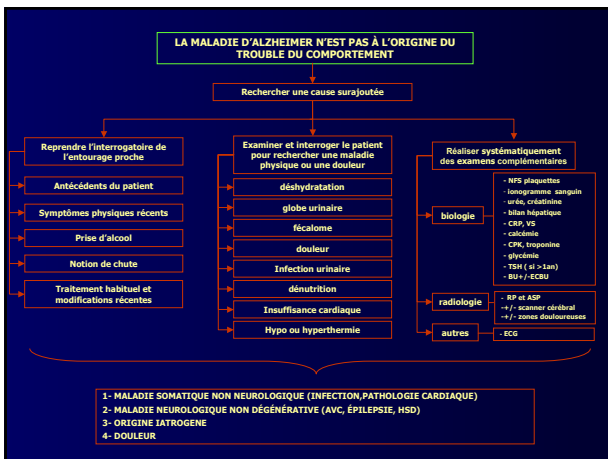
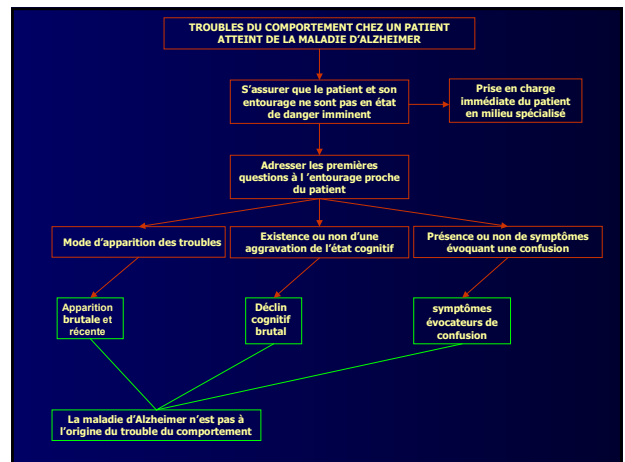
Limites de la recherche étiologique ?

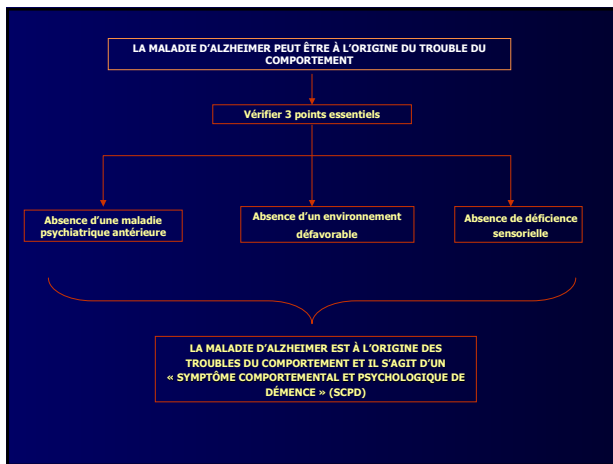
Difficultés diagnostiques

- Anamnèse imprécise
- Symptômes non spécifiques
- Examens cliniques et complémentaires difficiles

Limites floues entre :

- Évolution de la maladie
- Symptomatologie réactionnelle
 - À l'environnement
 - À une maladie somatique
- Maladie psychiatrique





Les symptômes comportementaux et psychologiques de démence

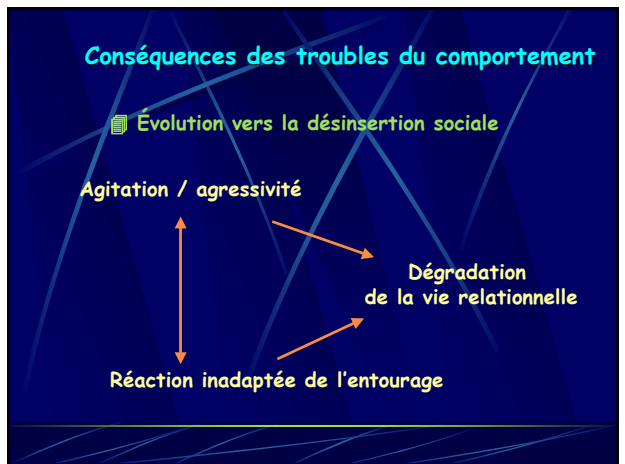
Définition :

« symptômes de troubles de la perception, du contenu de la pensée, de l'humeur ou du comportement fréquemment observés chez les patients déments »

Classification :

- symptômes psychologiques
- symptômes comportementaux

- ## Type de trouble
- ☐ Dépression
 - ☐ Troubles anxieux
 - ☐ Troubles émotionnels
 - ☐ Agressivité
 - ☐ Agitation
 - ☐ Troubles psychotiques
 - ☐ Troubles des conduites élémentaires



Classification des troubles psycho-comportementaux

Aspect déficitaire	Aspect productif
<ul style="list-style-type: none"> . Apathie . Bradykinésie . Régression 	<ul style="list-style-type: none"> . Hyperactivité simple . Agitation . Déambulation . Fugues . Troubles des conduites instinctuelles . Troubles psychotiques . Stéréotypes
↓	↓
Caractère déficitaire	Caractère productif
↓	↓
Hypoactivité motrice	Hyperactivité motrice

D'après PANCRAZI MP (9)

- ## Troubles affectifs
- **Dépression (1,3,6) : environ 41 %**
 - Fréquence difficile à évaluer (échelle souvent inappropriée)
 - Prévalence de 0 à 87 % selon les études, médiane à 41% (1)
 - Difficultés de diagnostic différentiel en début d'évolution
 - Signe précoce ou facteur de risque de la MA
 - Etat dépressif majeur en début de maladie
 - Signes dépressifs présents à tous les stades de l'évolution (sentiment d'impuissance, de désespoir au début, puis ensuite dépression secondaire aux lésions neurologiques)
 - Rôle de la personnalité pré-morbide en début de maladie
 - Accélère de 50 % l'évolution de la MA
 - Diminue l'espérance de vie

Troubles affectifs

- **Anxiété (1,2,3) : environ 50 %**
 - Un des signes les plus précoces
 - Très fréquent
 - Présent à tous les stades de la maladie d'Alzheimer ; tendance à se majorer au fil de l'évolution pouvant aboutir à des manifestations motrices (déambulation, fugues,)
 - Angoisse d'abandon
 - Peur de l'échec, incompréhension des troubles, réaction de catastrophe (attaques de panique)

Troubles émotionnels

- **Perturbations émotionnelles (1,3,6)**
 - Aspect relativement spécifique de la pathologie démentielle,
 - 2 types de signes qui peuvent coexister ou se succéder :
 - **Émoussement affectif**
 - Repli sur soi et anhédonisme
 - Indifférence
 - Apathie décrite par Cummings
 - **Ou au contraire incontinence émotionnelle**
 - Brutales exacerbations du ressenti
 - Avec pleurs, colère
 - Labilité émotionnelle : de 30 à 38 % selon les auteurs (surtout dans les formes modérées à sévères)

Troubles émotionnels et de la motivation

- **Apathie (2,6) : environ 72 %**
 - Présente à tous les stades
 - Trouble du comportement le plus fréquent, souvent corrélé à la gravité de la démence
 - Perte d'initiative motrice, cognitive et affective
 - Souvent confondue avec la dépression
 - Difficile à vivre pour l'aidant
- **Conduites régressives (1,6)**
 - Refus alimentaire
 - Incurie
 - Opposition aux soins

Troubles comportementaux

- **Agitation (1,3,5)**
 - Très fréquente : de 50% à 90% selon les auteurs
 - Activité
 - verbale (injures)
 - vocale (cris)
 - motrice (coups, déambulations, fugues)
 - Fréquente association à l'agressivité
 - Décodage très important car favorisé par :
 - Problèmes iatrogéniques (réaction paradoxale aux benzodiazépines)
 - Maladie somatique intercurrente (fécalome, douleur, ...)
 - Modification de l'environnement

Troubles comportementaux

- **Instabilité psychomotrice (6)**
 - Proche de l'agitation
 - Akathisie (incapacité à rester assis) favorisée par l'usage des neuroleptiques
 - Déambulation
 - Syndrome de Godot (suivi de l'aidant dans tous ses déplacements)
- **Stéréotypies et compulsions (comportement moteur aberrant) (6)**
 - Souvent tardif
 - Répétitions gestuelles ou verbales (cris)
 - Comptage à voix haute
 - Habillage/déshabillage, pliage/dépliage, activités de rangement inadaptees

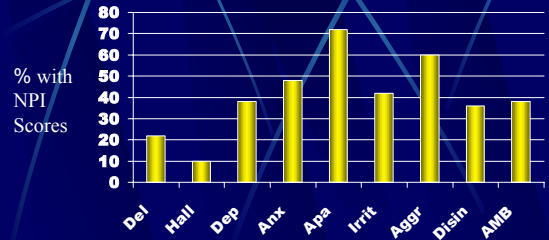
Troubles psychotiques - Pronostic défavorable (3)

- **Délires ou idées délirantes (3) : environ 40 %**
 - Convictions fausses et inébranlables mais fluctuantes
 - Thématique du vol fréquente
 - Jalousie
- **Hallucinations (3) : de 10 à 50 %**
 - Accompagnées d'anxiété
 - Fluctuantes parfois fugaces
 - Visuelles surtout

Troubles des conduites élémentaires

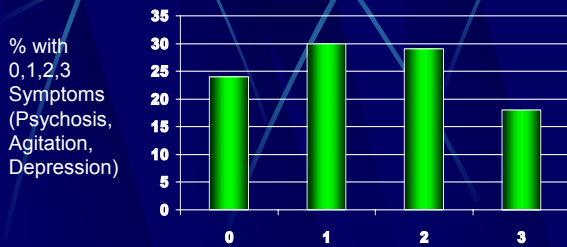
- Troubles du sommeil ^(3,6) : environ 40 %
 - Troubles voire inversion du cycle veille/sommeil "Syndrome du coucher de soleil avec hyperactivité"
 - Hypersomnolence diurne et insomnie par réveils multiples
- Troubles du comportement alimentaire ⁽⁶⁾
 - Variables
 - Anorexie
 - Troubles de la satiété
 - Comportement boulimique plus rare
 - Grignotage "sucré"

Symptômes Neuropsychiatriques dans maladie d'Alzheimer



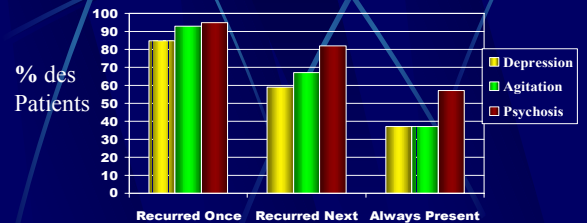
(Mega et al, Neurology 1996; 46: 130-135)

Modifications du comportement Multiples Simultanément



(Levy et al, Am J Psychiatry, 1996)

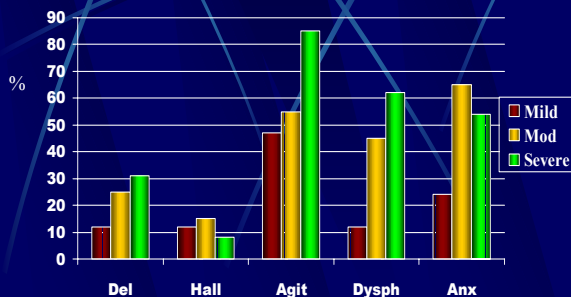
Une fois les Symptômes Comportementaux présents, ils se reproduisent



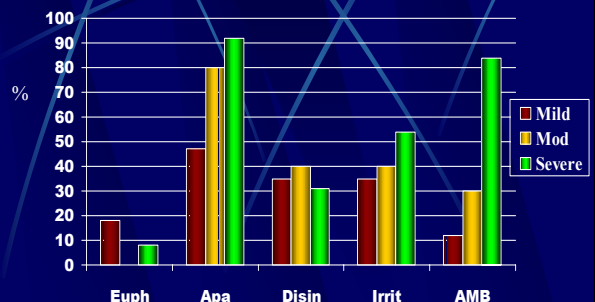
Patients ont été examiné de nouveau 5 fois en Un An

(Levy et al, Am J Psychiatry 1996; 153: 1438-1443)

Symptômes Neuropsychiatriques dans la maladie d'Alzheimer



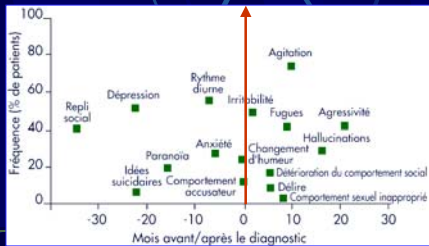
Symptômes Neuropsychiatriques dans la maladie d'Alzheimer



Apparition des troubles psychologiques et comportementaux dans la MA

- Souvent avant l'établissement du diagnostic = signal d'alerte (2)
- Les plus précoces : dépression, anxiété, apathie, désintérêt, repli social

Fréquence des symptômes en fonction de l'évolution de la maladie (4)



Traitements de la maladie d'Alzheimer

4 objectifs

- Améliorer la cognition ou retarder la progression des déficits cognitifs
- Préserver l'autonomie dans la vie quotidienne
- Guider et soutenir l'aidant
- Traiter et retarder l'évolution des manifestations psycho-comportementales

Les réponses non médicamenteuses et médicamenteuses

Outils d'évaluation

- Interrogatoire de la famille, des aidants
- Échelles :
 - Blessed A,
 - Cohen Mansfield
 - ADAS-comportementale,
 - NPI +++

Prises en charge des troubles du comportement

Les 2 à la fois

- Médicamenteuse
 - traitement symptomatique des différents troubles
- Non médicamenteuse
 - Adaptation du lieu de vie
 - Information de l'entourage....

Prises en charge non médicamenteuse Quelques pistes [1]

- Pas de stratégie cohérente si question du sens du symptôme n'est pas posée
 - ⊞ Faire attention aux mots, gestes, mimiques ...
 - ⊞ Écouter et observer
- Recueil des troubles et identification les + mal vécus
 - ⊞ Interroger les proches, les soignants

Prises en charge non médicamenteuse Quelques pistes [2]

- Acceptation des troubles nécessite
 - ⊞ Compréhension
 - ⊞ Rejeter et ignorer les fausses croyances
 - ⊞ Favoriser la verbalisation
- Ne pas contredire en cas de délire
- «Raisonner» = risque d'agitation
- Éviter les situations contraignantes

Prises en charge non médicamenteuse Quelques pistes [3]

- 📄 Éviter de toujours vouloir stimuler le patient
 - Mise en échec face aux difficultés cognitives
 - Baisse de l'estime de soi, anxiété ++
- 📄 Éviter l'hypostimulation et l'infantilisation
 - Source de souffrance psychique et de réactions comportementales
- 📄 Dans la relation d'aide
 - «Aider à faire» plutôt que «faire à la place de»

🌐 Les psychotropes

ANALYSE DES PRESCRIPTIONS EN MAISON DE RETRAITE

France 1997

- 📊 2510 MALADES DE 75 ANS ET PLUS
- 📊 5,5 MEDICAMENTS / MALADES
- 📊 655 MALADES RECOIVENT DES NEUROLEPTIQUES
 - (26,1 %) DONT 154 EN RECOIVENT DEUX OU PLUS
- 📊 542 RECOIVENT DES BENZODIAZEPINES
 - (21 %) DONT 78 EN RECOIVENT DEUX OU PLUS

JEUNEHOMME P et coll Rev Gériatr 1998 ; 23 : 287-95

LES PRATIQUES PROFESSIONNELLES

- 📊 QUESTIONNAIRE POSTAL AUPRES DE TROIS GROUPES DE PROFESSIONNELS EN CAROLINE DU NORD
 - GERONTO-PSYCHIATRES
 - GENERALISTES
 - NEUROLOGUES
- 📊 CAS CLINIQUE DE MALADE DEMENT AGITE A SON DOMICILE

COLEND A et al, JAGS 1996; 44: 1375-79

REPONSES DES PROFESSIONNELS

	GERONTO- PSYCHIATRE	GENERALISTES	NEUROLOGUES
NEUROLEPTIQUES	42,60%	40,70%	50%
BENZODIAZEPINES	9,80%	17%	3,30%
ANTIDEPRESSEURS	3,30%	8,40%	3,30%
VISITE A DOMICILE	23%	15,30%	13,30%
INTERVENTION	13,10%	10,20%	16,70%
HOSPITALISATION	3,30%	0	0
THERAPIE	3,30%	1,70%	3,30%

COLEND A et al, JAGS 1996; 44: 1375-79

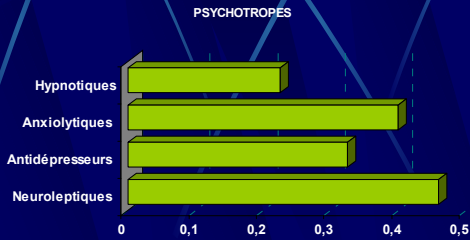
MOTIFS DES CHOIX THERAPEUTIQUES

- 📊 EFFICACITE RECONNUE DU MEDICAMENT
 - 📊 EFFETS SECONDAIRES
 - 📊 EXPERIENCE PERSONNELLE
- ➔ EXPLICITENT 28 % DE LA VARIANCE DE LA DECISION

COLEND A et al, JAGS 1996; 44: 1375-79

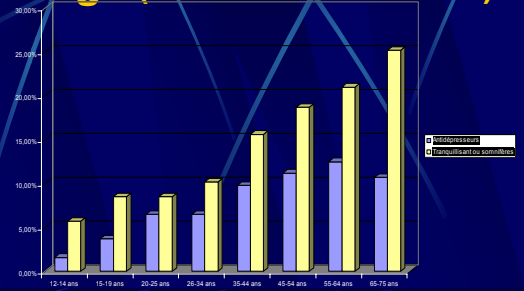
Étude QDV

⇒ 150 sujets inclus



1997

Consommation de psychotropes selon l'âge (Baromètre Santé 2000)



L'exemple des psychotropes

- Facteurs liés au sujet pouvant conduire à une surconsommation de psychotropes
 - Solitude et satisfaction face à la vie
 - Nombre d'affections chroniques
 - Genre féminin
 - Mauvais état de santé perçu
 - Important recours médical
 - Statut matrimonial : veuvage
 - Faibles revenus

L'exemple des psychotropes Collin et al

- Poids de la demande sociale
- Contexte clinique flou qui conduit à la prescription
- Retranscription dans le champ du médical des problèmes sociaux liés au vieillissement
- Maintien du lien de confiance avec le patient
- Inconfort du médecin à refuser la thérapeutique
- La signification que le médecin attache au médicament
- Expliquent mieux la prescription inadéquate que le manque de formation ou d'information.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Troubles Non Cognitifs — Manifestations psychotiques

- Idées délirantes fréquentes (30 à 38 % des cas):
 - fabulation (mélange du passé et du présent)
 - fausses reconnaissances (prendre qqun pour un autre)
 - erreurs d'interprétation (ne pas reconnaître sa maison comme sa maison)
 - idées de persécution
- Hallucinations (21 à 49 % des cas) Perturbation des activités cognitives élaborées (raisonnement, abstraction)

L'EFFICACITE DES NEUROLEPTIQUES DANS LE TRAITEMENT DE L'AGITATION DES DEMENTS AGES EST-ELLE DEMONTREE ??

META-ANALYSE DES ESSAIS DES NEUROLEPTIQUES

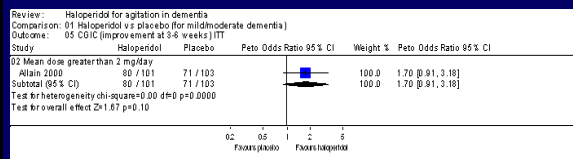
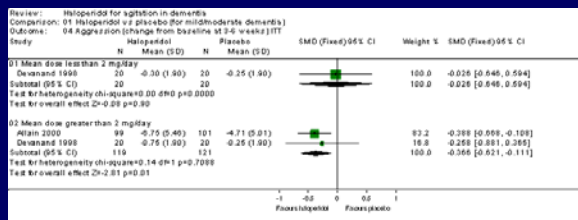
- ETAT DE LA LITTÉRATURE A LA FIN DES ANNEES 80
- 33 ESSAIS
 - CONTRE PLACEBO (17)
 - CONTRE TRAITEMENTS DE REFERENCE (16)
- EFFETS SUPERIEURS DES NEUROLEPTIQUES CONTRE PLACEBO

SCHNEIDER LS et al, JAGS 1990 ; 48 : 553-63

META-ANALYSE DES ESSAIS DES NEUROLEPTIQUES

- EFFET « MODESTE »
- AUCUN NEUROLEPTIQUE N'EST SUPERIEUR A UN AUTRE
- AUCUNE AUGMENTATION D'EFFET EN ASSOCIATION
- EFFET THERAPEUTIQUE EQUIVALENT A L'EFFET IATROGENIQUE

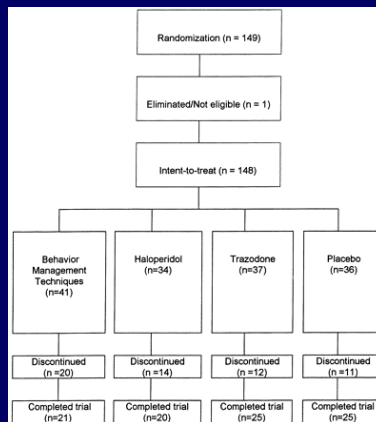
SCHNEIDER LS et al, JAGS 1990; 48: 553-63



ESSAI CONTRÔLE THERAPEUTIQUE COMPORTEMENTAL VERSUS NEUROLEPTIQUES

- COMPARAISON
 - DIVERS NEUROLEPTIQUES? PLACEBO
 - VERSUS APPRENTISSAGE DE PRISE EN CHARGE COMPORTEMENTALE CHEZ LES AIDANTS
- CHEZ 149 MALADES ALZHEIMER
- VARIABLE DE RESULTATS
 - CIBIC

Teri et al Neurology 2000 55 1271



Teri et al Neurology 2000 55 1271

EFFICACITE SELON CIBIC

	BMT	Haloperidol	Trazodone	Placebo	Ensemble
Amélioration	13 (32%)	11 (32%)	15 (41%)	11 (31%)	50 (34%)
Stabilité	8 (20%)	7 (21%)	5 (14%)	10 (28%)	30 (20%)
Aggravation	20 (49%)	16 (47%)	17 (46%)	15 (42%)	68 (46%)

Teri et al Neurology 2000 55 1271

EFFETS SECONDAIRES

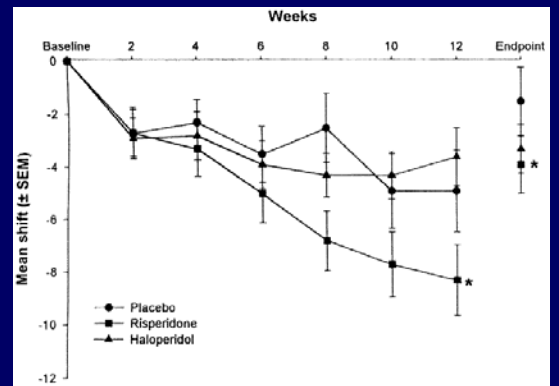
	BMT N = 41	Haloperidol N = 34	Trazodone N = 37	Placebo N = 36
Parkinsonnisme	0	22	12	7
Sécheresse buccale	4	26	16	13
Tremblement	11	26	12	13
Rigidité	11	33	9	13
Asthénie	17	26	12	17

Teri et al Neurology 2000 55 1271

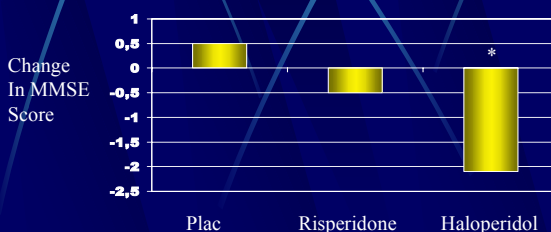
ESSAIS AVEC LES NOUVEAUX NEUROLEPTIQUES

- ESSAI CONTROLE EN DOUBLE AVEUGLE
- RISPERIDONE Vs HALOPERIDOL Vs PLACEBO
- 344 MALADES D'AGE MOYEN 81 ANS
- EVALUATION PAR ECHELLES DE TROUBLES DU COMPORTEMENT
- EFFET MODESTE DE LA RISPERIDONE A FAIBLE DOSE
 - AGRESSIVITE PHYSIQUE
 - AGRESSIVITE VERBALE
- 33 % D'INTERRUPTION DU TRAITEMENT

DeDEYN PP et coll Neurology 1999 53 946-55



Étude comparative de l'effet de la risperidone et de l'haloperidol sur le MMS dans l'Alzheimer



(DeDeyn et al. Neurology 1999; 53: 946)

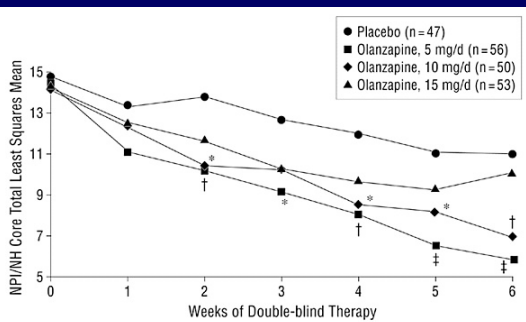
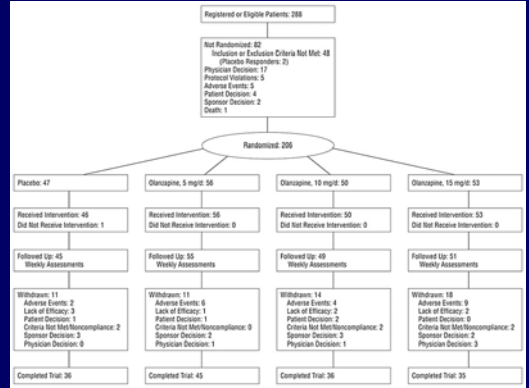
ESSAIS AVEC LES NOUVEAUX NEUROLEPTIQUES

- RISPERIDONE Vs PLACEBO DURANT 12 SEMAINES
- 625 MALADES D'AGE MOYEN 82,7 ANS
- 30 % D'ARRÊT DU TRAITEMENT
- EVALUATION PAR ECHELLE DE TROUBLE DU COMPORTEMENT
- EFFET SIGNIFICATIF DE LA RISPERIDONE $P < 0,02$
- POSOLOGIE OPTIMALE DE 1 mg / JOUR
- EFFET EXTRAPYRAMIDAL NON SIGNIFICATIF

KATZ IR et coll J Clin Psychiatry 1999 60 107-15

ESSAIS AVEC LES NOUVEAUX NEUROLEPTIQUES

- OLANZAPINE (Zyprexa^R)
- 206 patients randomisés entre
 - placebo
 - 5 mg
 - 10 mg
 - 15 mg



CONSEQUENCES DE L'ARRET DES NEUROLEPTIQUES

- 36 MALADES SOUS NEUROLEPTIQUES POUR AGITATION
- ARRET EN AVEUGLE DU TRAITEMENT
- 10 % DE REPRISE DE L'AGITATION

BRIDGEDS-PARLET S et coll J Geriatr Psychiatry Neurol 1997 10 119-26

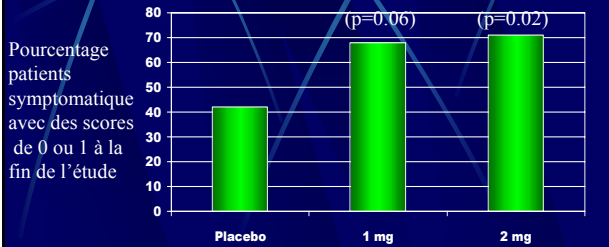
Agitation et Alzheimer

- Prevalence
 - 40% études transversales
 - 60-80% études longitudinales
- Particularité
 - Aggression, cris, résistance aux soins
- Physiopathologie
 - baisse metabolism/perfusion frontal/temporal
 - augmentation dégénérescence neuro fibrillaire ++frontal

Agitation et Alzheimer : traitement

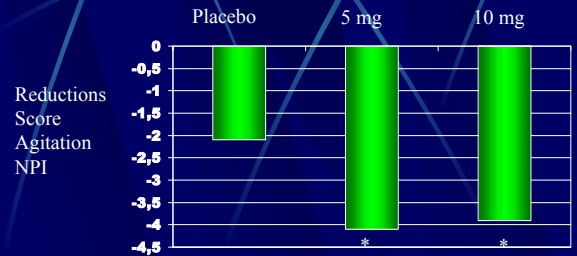
- Antipsychotiques atypiques
- Neuroleptiques classiques
- Anticonvulsivants/Thymo régulateurs
- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
- Trazodone
- Buspirone
- bêtabloquants

Agitation et Alzheimer : Risperidone



(Katz et al., J Clin Psychiatry 1999; 60: 107)

Agitation et Alzheimer : Olanzapine



(Street et al., Arch Gen Psychiatry, 2000)

ANTI-PSYCHOTIQUES

Utilisation dans la démence (hors A.M.M.)

⇒ Risque de mortalité et d'accidents vasculaires cérébraux chez les patients âgés

⇒ Données actuelles :

- olanzapine : ZYPREXA®, ZYPREXA VELOTAB®
- rispéridone : RISPERDAL®

ZYPREXA® (olanzapine)

5 études contrôles versus placebo (une avec "bras" rispéridone)

- ⇒ n = 1178, olanzapine
n = 478, placebo
n = 195, rispéridone
- ⇒ Indication : Patients âgés atteints de démence
Démence Alzheimer
Démence type vasculaire ou mixte
- ⇒ Moyenne d'âge : 78 ans

ZYPREXA® (olanzapine)

Deux fois plus de décès groupe olanzapine versus groupe placebo : 3,5% versus 1,5% (p = 0,024)

⇒ Trois fois plus d'effets indésirables cérébraux vasculaires comparativement au groupe placebo : 1,3% versus 0,4% (non significatif)

⇒ Facteurs de risque existants :

- Age supérieur à 75 ans
- Démence de type vasculaire ou mixte dans le groupe olanzapine

ZYPREXA® (olanzapine)

Développement AVC :

- n = 15, groupe olanzapine (1,3%)
- n = 2, groupe placebo (0,4%)
- n = 4, groupe rispéridone (2%)
- ⇒ Incidences comparables mortalité AVC patients traités par olanzapine (ZYPREXA®) et patients traités par rispéridone (RISPERDAL®)
- ⇒ Effets indésirables fréquemment observés sur olanzapine par rapport au groupe placebo
 - Démarche anormale
 - Pneumopathies
 - Incontinences urinaires

➔ Risque similaire pour les deux anti-psychotiques ?

ZYPREXA® (olanzapine)

Modification du Résumé des Caractéristiques du Produit ZYPREXA®, ZYPREXA VELOTAB® (Précautions d'emploi, Effets Indésirables)

- ⇒ Rappel de la non-indication dans le traitement de la démence avec troubles psychotiques et/ou troubles du comportement
- ⇒ Utilisation déconseillée dans ce groupe de patients

RISPERDAL® (rispéridone)

Indication :

"Traitement des psychoses, en particulier psychoses schizophréniques, aiguës et classiques"

En France, demande d'indication :

Traitement des troubles du comportement chez les patients déments chez lesquels prédominent des symptômes tels que agressivité verbale, violence psychique, troubles de l'activité (agitation, déambulation) ou des symptômes psychotiques."

RISPERDAL® (rispéridone)

Pays	Indication "Démence"	Cas d'AVC
Autriche	Oui	Aucun
Belgique	Non	Aucun
Danemark	Non	Aucun
Finlande	Oui	Aucun
France	Non	2 (1 décès)
Allemagne	Non	
Irlande	Oui	Aucun
Italie	Non	Oui
Pays-Bas	Oui	Aucun
Norvège	Oui	Aucun
Portugal	Oui	Aucun
Espagne	Oui	22 (20 décès)
Etats-Unis	Non	Lettre Prescripteurs
Nouvelle-Zélande	Oui	Oui

RISPERDAL® (rispéridone)

⇒ Données essais cliniques :

Caractéristiques des différents essais rispéridone versus placebo chez des patients déments

	Nombre de patients ayant eu un AVC sous rispéridone	Nombre de patients ayant eu un AVC sous placebo	Antécédents cardiovasculaires (IDM, FA, AVC...)
RIS-USA-232	3	1	3 (groupe rispéridone)
RIS-AUS-5	6 (1 cas de surdosage)	0	5
RIS-INT-24	4	1	3
RIS-USA-63	2	2	1

Canada - Etats-Unis :

Lettre d'information aux prescripteurs (avril 2003) : "Des accidents vasculaires cérébraux, avec décès, ont été observés chez les patients (moyenne d'âge : 85 ans, 73-97 ans) lors des essais cliniques évaluant l'efficacité de la rispéridone, comparativement au placebo, dans la démence liée aux troubles psychotiques. L'incidence des accidents vasculaires cérébraux est statistiquement supérieur dans le groupe rispéridone."

Utilisation Inadéquate Antipsychotique dans USLD

- Errance, déambulation
- Trouble mnésique
- Inquiétude
- Dépression sans particularités psychotiques
- Insomnie
- Fait d'être peu coopératif
- L'agitation non dangereuse pour soi ou autrui

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Troubles Non Cognitifs — Troubles de l'humeur

- Dépression relativement fréquente chez les malades
 - (15 à 57 % selon les études)
- On suggère aujourd'hui que ces symptômes de type dépressif seraient en fait une possible résultante du dysfonctionnement biochimique.

Dépression et maladie Alzheimer

- **Prévalence**
 - 25% études transversales
 - 50 % études longitudinales
 - La source d'information influence de manière significative des résultats
- **Particularité**
 - Les épisodes dépressifs sévères sont rares
 - Des symptômes dépressifs sont fréquents
 - Ils exacerbent le déclin cognitif et fonctionnel

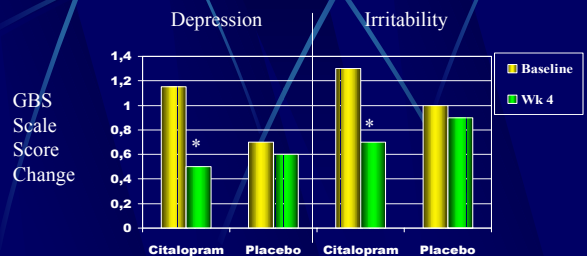
Dépression et Alzheimer : traitement

- Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
 - Citalopram, sertraline, fluoxétine, paroxétine
- tricycliques
 - Nortriptyline (motival[®])
- IRS-NA
 - Venlafaxine (Effexor[®])

INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE OU IRS-NA

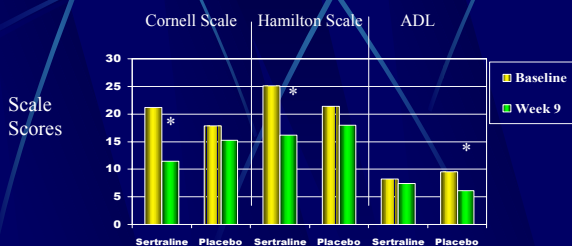
- MEDICAMENTS MODERNES
- TRES EMPLOYES
- AUCUNE ETUDE CONTROLEE PUBLIEE

Dépression et irritabilité chez Alzheimer : Citalopram



(Nyth and Gottfräes, Br J Psychiatry 1990; 157: 894)

dépression et démence : Sertraline



(Lyketsos et al, Am J Psychiatry 2000; 157: 1686)

INHIBITEURS DE RECAPTURE DE LA SEROTONINE

D.C.I.	NOM COMMERCIAL	DATE A.M.M.
fluoxétine	Prozac [®]	1988
fluvoxamine	Floxyfral [®]	1989
paroxétine	Déroxat [®]	1992
citalopram	Séropam [®]	1994
sertraline	Zoloft [®]	1996
milnacipram	Ixel [®]	1996
venlafaxine	Effexor [®]	1998

⇒ Hyponatrémie

⇒ Risque hémorragique

INHIBITEURS DE RECAPTURE DE LA SEROTONINE

⇒ Hyponatrémie

- Sujet âgé (risque multiplié par 4)
- Sexe féminin (75%)
- Apparition < 1 mois
- Pas de relation dose / effet
- Risque majoré avec association médicaments hyponatrémiants
- Mécanisme : sécrétion inappropriée d'Hormone antidiurétique

⇒ Syndromes hémorragiques : Rares

- Bénins
- Ecchymoses
- Hématomes sous cutanés
- Pétéchies
- Epistaxis
- Métorragie

INHIBITEURS DE RECAPTURE DE LA SEROTONINE

⇒ Mécanisme

- Altération de l'agrégation plaquettaire par déplétion de la sérotonine intra-plaquettaire
- Fragilité capillaire
- Terrain favorisant

→ Effets à ne pas méconnaître

Les benzodiazépines

Anxiolytiques, hypnotiques, myorelaxantes, anti-convulsivantes

- Privilégier les 1/2 vie brève
- Commencer à 1/2 dose
- Choisir une galénique adaptée
- Informer le patient et entourage sur les signes de surdosage (sédation, asthénie, confusion ataxie...)
- Pas d'arrêt brutal
- Remise en cause régulière du bien fondé du TRT

ESSAIS AVEC LES BENZODIAZEPINES

- ALPRAZOLAM Vs HALOPERIDOL A FAIBLES DOSES
- DOUBLE AVEUGLE AVEC CROSS-OVER
- 48 MALADES DURANT 12 SEMAINES
- AGE MOYEN 83 ANS
- PAS DE DIFFERENCE D'EFFICACITE OU DE TOLERANCE

Christensen db et coll JAGS 1998 46 620-25

UN ESSAI CONTROLE AVEC L'ACIDE VAPROIQUE

- 25 MALADES D'AGE MOYEN 77 ANS
- DEPAKINE VERSUS HALOPERIDOL
- ESSAI CONTROLE EN DOUBLE AVEUGLE
- EFFET EQUIVALENT DES DEUX MOLECULES
- ASSOCIATION DES DEUX EFFICACE EN CAS D'ECHEC DE LA MONOTHERAPIE

NARAYAN M et coll J Clin Psychiatry 1997 58 351-4

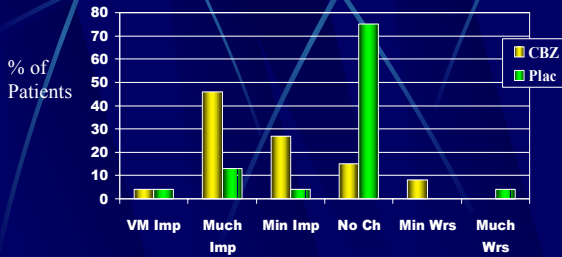
Tegretol[®]

ESSAIS AVEC LA CARBAMAZEPINE

- ESSAI CONTROLE DE 6 SEMAINES
- 51 MALADES INSTITUTIONNALISES D'AGE MOYEN 84 ANS
- EFFET SIGNIFICATIF
- BONNE TOLERANCE
- FAIBLE DOSE REQUISE / 300 mg / J

TARIOT et coll Am J Psychiatry 1998 155 54-61

Carbamazepine et agitation dans Alzheimer



(Tariot et al, Am J Psychiatry 1998;155: 54-61)

Carbamazepine effets secondaires

Tegreto[®]

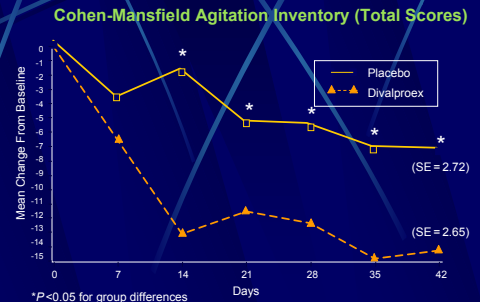
- Titration
 - Ataxie Vertige
 - Sedation
 - Nausées et vomissements
 - Rash
- Rare
 - Agranulocytose
 - Anémie aplasique
- Traitement chronique
 - Hyponatremie
 - Leucopénie
 - Anomalies biologiques hépatique
 - Anomalies biologiques hépatique
 - Bradycardie/ BAV

Grossman F. *Pharmacotherapy*. 1998;18:600-606.

AUTRES MOLECULES

- BUSPIRONE
 - Essais non contrôlés
- PROPRANOLOL
 - Essais non contrôlés
 - Tolérance chez des malades très âgés ?

Divalproate et démence du sujet âgé

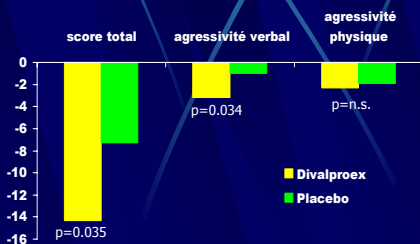


Tariot, et al. 2001.

Depamide[®] depakot[®]

Divalproate et démence sujet âgé

Modifications sur Cohen-Mansfield Agitation Inventory



Tariot et al., CTR 2001

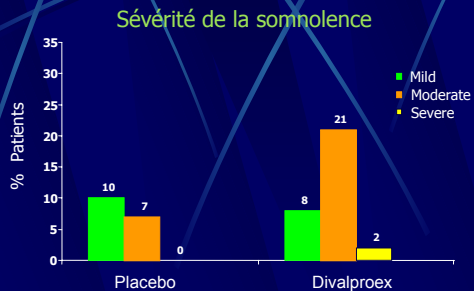
divalproate Sodium

Effets secondaires

- Sérieux
 - Sedation
 - Troubles de la marche
- Moins sévère
 - alopecie
 - Gain de poids
 - tremblement
 - thrombopénie (généralement légère)
- Rare
 - hépatotoxicité
 - pancréatite

Depamide[®] depakot[®]

Divalproate et démence sujet âgé



Tariot et al., *CTR* 2001

Divalproate Sodium Demence

Resultats

- Etude arrêtée après 100 patients,
- sedation++

Tariot, et al. 2001.

Inhibiteurs de Cholinestérase et Comportement dans maladie d'Alzheimer

Effets psychotropes

- ↓ l'apathie,
- ↓ les hallucinations visuelles,
- ↓ l'inquiétude,
- ↓ la dépression,
- ↓ le comportement moteur anormal

● Moins efficace sur agitation, délires

● Efficacité 30 % supérieur au placebo

anticholinestérasiques

	Comportement	Cognition	ADL
Galantamine ¹	oui	oui	oui
Rivastigmine ²	oui	oui	oui
Donepezil ^{3*}	oui	oui	oui

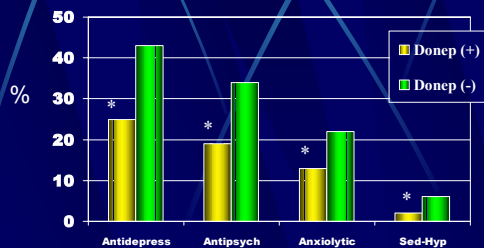
¹Tariot PN et al, *Neurology* 2000;54:2269-2276

²Rosler et al, *BMJ* 1999; Corey-Bloom et al, *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998

³Rogers et al, 1998; Burns, 1999

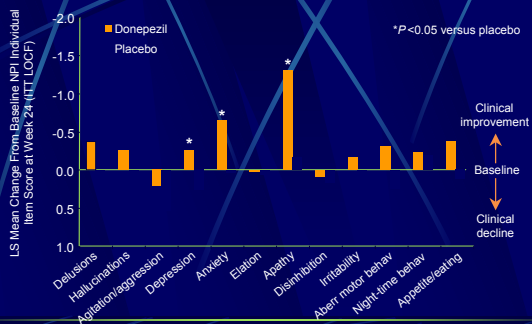
* Open-label studies

Réductions d'utilisation d'antipsychotiques sous Donepezil

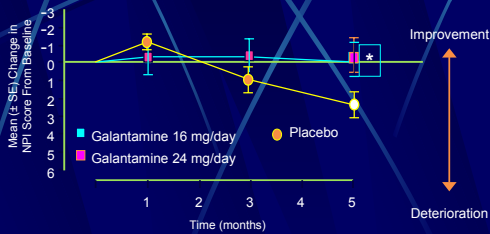


(Small et al, *Clin Therapeutics* 1998; 20: 838)

(NPI): Donepezil



NPI : Galantamine



*P<0.05 versus placebo

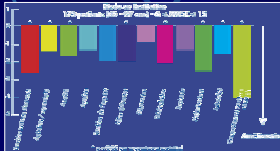
Tariot P, Paing W, Kerehaw P. Poster presented at the 52nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, San Diego, Calif, April 29-May 6, 2000.

Galantamine : Conséquence pour l'entourage

- Réduction de la charge de l'entourage consacrée aux activités quotidiennes (14,15)
- Évaluation par l'aidant de la variation moyenne par jour du temps d'assistance et de surveillance après 6 mois de traitement
 - 1 heure d'assistance en moins par jour* versus placebo
 - 1 heure 20 de surveillance en moins par jour* versus placebo

Rivastigmine et troubles comportementaux

- NPI-NH : version NPI adaptée à l'institution
 - 12 items évaluant l'évolution des symptômes comportementaux



Amélioration des troubles du comportement

- A 6 mois, **53 %** des patients avec troubles psychocomportementaux sont améliorés sur les 12 items du NPI-NH
- **93%** des patients sans troubles psychocomportementaux initiaux ne développent aucun symptôme

Robert P. Understanding and managing behavioural symptoms in Alzheimer's disease and related dementias : focus on rivastigmine. Current Medical Research and Opinions 2002 ; 16(3) : 156-171

Memantine Ebixa®

Résultats cliniques des études pivotales en ambulatoire et en institution

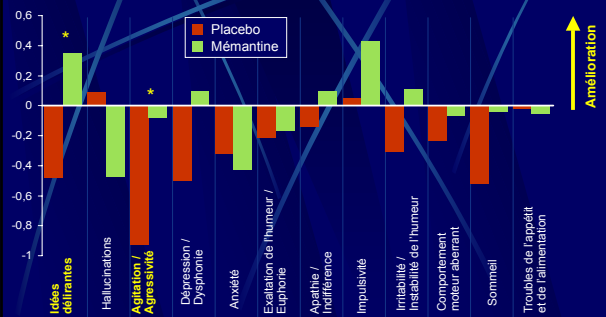
Caractéristiques à l'inclusion : MA (MMS de 3 à 15) Population en intention de traiter

Caractéristique	Placebo (n=126)	Mémantine (20 mg/j) (n=126)	Total (n=252)
Age, années ± ET	76,33 ± 7,76	75,94 ± 8,40	76,13 ± 8,07
Sexe, n (%)			
Masculin	47 (37)	35 (28)	82 (33)
Féminin	79 (63)	91 (72)	170 (67)
Sévérité de la maladie			
score MMS ± ET	8,05 ± 3,57	7,72 ± 3,72	7,88 ± 3,64
stade GDS 5, n (%)	53 (42)	59 (47)	112 (44)
stade GDS 6, n (%)	73 (58)	67 (53)	140 (56)

Reisberg et al 2000, dossier d'AMM

ET = écart type.

Résultats sur les troubles psychologiques et comportementaux (NPI)



* p-value < 0.05, Wilcoxon-Mann-Whitney test

* ITT LOCF

Dossier d'AMM

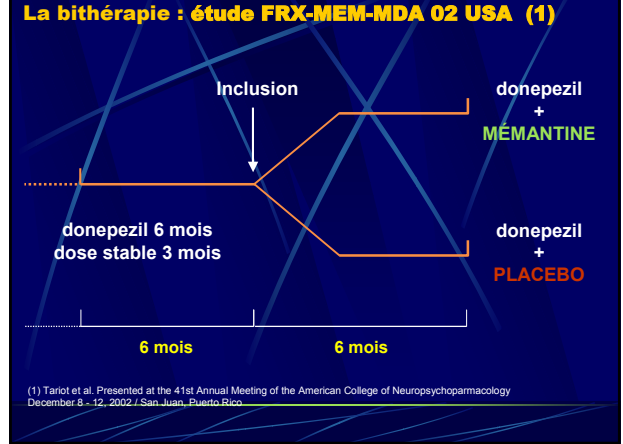
Soulagement des aidants Utilisation des ressources (RUD)

Un gain de temps significatif passé par l'aidant

	Placebo (n=76)	Mémantine 20 mg par jour (n=90)
Temps de prise en charge (heures/mois)	455,64	413,46 ($p=0,02$)*
Gain de 45 heures par mois soit 11 heures/semaine		

*Analyse multivariée (ANCOVA)
Analyse selon protocole

Dossier d'AMM



Résumé des résultats clés d'efficacité à la 24^{ème} semaine

Evaluation	Placebo/Donpezil		Mémantine/Donpezil		Valeur p *
	n	LS variation moyenne	n	LS variation moyenne	
● SIB	196	- 2.5 (0.69)	198	0.9 (0.67)	< 0.001
● ADCS-ADL	197	- 3.4 (0.51)	198	- 2.0 (0.50)	0.028
● CIBIC-Plus	196	4.7 (0.075)	198	4.4 (0.074)	0.027 **
● NPI	179	3.7 (0.99)	185	- 0.1 (0.98)	0.002
● BGP Dépendance des soins	179	2.3 (0.38)	185	0.8 (0.37)	0.001

ITT population (LOCF)
* Valeur de p obtenue par analyse de co-variance (ANCOVA)
** Valeur de p obtenue par le test de Van Elteren

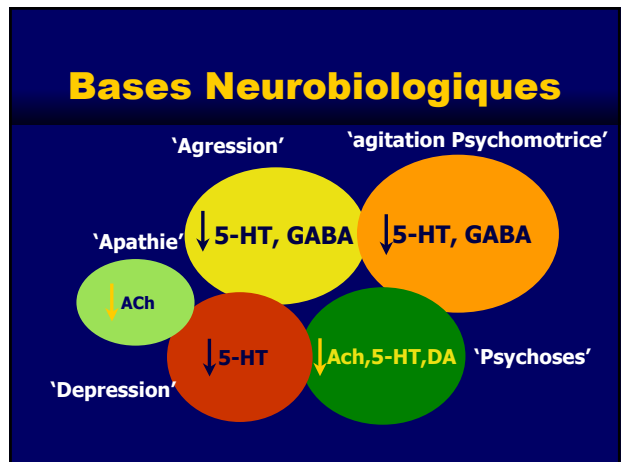
(1) Tariot et al. Presented at the 41st Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology December 8 - 12, 2002 / San Juan, Puerto Rico.

ET LE MEPROBAMATE ?

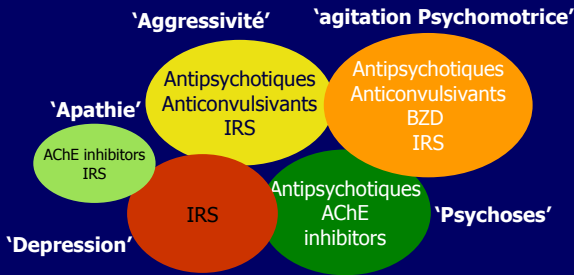
Equanil[®]

- ENQUETE MEDLINE : 5 REponses
- UNE REFERENCE FRANCAISE EN 1994 *
 - ANALYSE DES PRESCRIPTIONS DANS UN HOPITAL CHEZ 16 MALADES DEMENTS
 - AUCUNE REGLE DE PRESCRIPTION OBSERVABLE
 - 7 / 16 MALADES SOUS MEPROBAMATE, TOUJOURS EN ASSOCIATION AVEC NEUROLEPTIQUES OU ANTI-DEPRESSEURS
- MEDICAMENT "DU QUOTIDIEN" POUR CERTAINS, MAIS AUCUN ESSAI CONTROLÉ RECENT A LA METHODOLOGIE CORRECTE

* Andrieu MC et coll. Encéphale 1994 ; 20 : 437-44

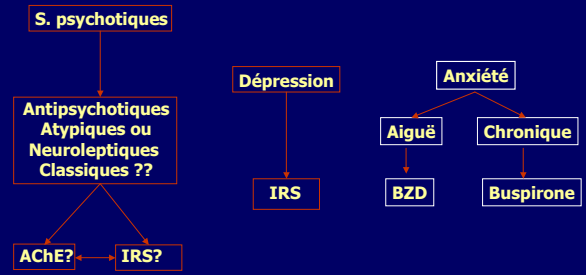


Traitements Specifices

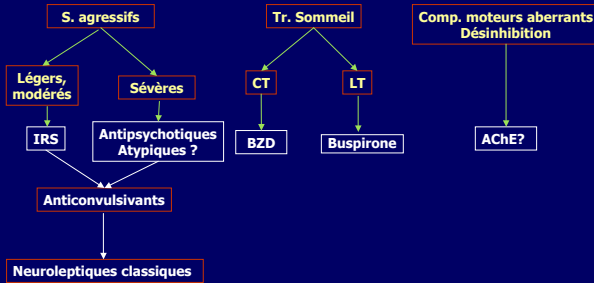


Adapted from McShane R, *Int Psychogeriatr* 2000

Traitements médicamenteux des SCPD associés à la MA (1)



Traitements médicamenteux des SCPD associés à la MA (2)



CONCLUSION

- DES ETUDES PEU NOMBREUSES
- DES METHODOLOGIES CRITICABLES OU INCERTAINES
- POURTANT UN ENJEU THERAPEUTIQUE ESSENTIEL

CONCLUSION

- ELIMINER UN FACTEUR SOMATIQUE OU CONFUSIONNEL
- AGIR SUR L'ENTOURAGE (INFORMER ET SOUTENIR)
- AGIR SUR LE PATIENT DE LA MANIERE LA MOINS DELETERE
- AVEC DES PRESCRIPTIONS DE BREVE DUREE

Conclusion

- Importance de la prise en charge des SCPD
 - Rôle / patient
 - Rôle / entourage
- Conditionne
 - Le maintien au domicile
 - la qualité de vie au domicile comme en institution
- Nécessite un bilan et une prise en charge globale

➔ **Stratégie thérapeutique adaptée**

☒ Prise en charge efficace impossible sans la collaboration de l'entourage familial et soignant

- ☐ Information sur les troubles comportementaux
- ☐ Être capable de reconnaître et d'identifier les troubles
- ☐ Toute solution est provisoire
- ☐ Nécessite une adaptation constante à l'évolution
- ☐ Accepter de se faire aider

résumés

- Modifications du comportement
 - Reflète les modifications histopathologiques et neurochimiques au niveau cérébral
 - presque toutes maladie d'Alzheimer
 - Altère la qualité de vie de l'aidant
 - Sont accessibles de thérapeutique spécifique



Auguste D., première patiente du Docteur Alzheimer