

Déclin cognitif et troubles comportementaux

Olivier SAINT JEAN
HEGP
Université Paris Descartes
Conflit d'intérêt : aucun

Les « troubles comportementaux »

- Ils sont toujours présents, sous des formes et une intensité variables et peuvent précéder la « reconnaissance » de la maladie.
- Source possible de souffrance pour le malade et son entourage.
- Les troubles positifs (agitation, ...) sont toujours repérés, mal et sur-traités, les troubles négatifs (apathie, dépression) sont méconnus et sous-traités.
- Des mécanismes multiples et intriqués
 1. *Réaction logique à un environnement devenu incompréhensible*
 2. *Manifestation psychique d'un trouble somatique*
 3. *Comorbidité psychiatrique*
 4. *Anomalie comportementale liée à la maladie neurologique*
- Un impossible traitement pharmacologique global

Les échelles d'évaluation des troubles comportementaux

Echelles habituellement utilisées

- NeuroPsychiatric Inventory (NPI)
- Cohen Mansfield Agitation Inventory (CMAI)
- Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD)
- Gottfries, Brane and Steen Scale (GBS)
- Neurobehavioral Rating Scale- Revisited (NRS-R)
- Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Behavior Rating Scale for Dementia (CERAD-BRSD)

Qui est l'informateur ?

Informateur	Avantages	Désavantages	Exemples d'échelles
Aidants familiaux	- confrontés régulièrement aux troubles - bien situés pour rapporter des données - idéal pour l'évaluation de patients au domicile	- Biais liés à l'état psychologique, la culture, le niveau socio-culturel - la relation affective peut altérer le jugement - observateurs peu expérimentés	- BEHAVE-AD - C-BRSD - RMBPC - NPI (Neuropsychiatric Inventory)
Soignants professionnels	Evaluation des patients institutionnalisés - plus expérimentés dans l'observation des troubles	- Biais liés à l'état psychologique, à la profession et l'implication dans l'observation du patient. - tendance à normaliser les troubles	- NOSIE (Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation) - CMAI (Cohen-Mansfield) - GBS
Médecin traitant	- observateur très expérimenté	- information récoltée pendant des laps de temps très courts	- NRS (Neurobehavior Rating Scale)
Le patient (auto-évaluation)	- utile pour l'évaluation des changements d'humeur	- Valide uniquement au stade précoce de la démence. - biais liés à l'état cognitif	- GDS : Geriatric Depression Scale

Neuro-Psychiatry Inventory

NA = question inadaptée (non applicable) F x G = fréquence x gravité

Items	NA	Absent	Fréquence	Gravité	F x G	Retentissement
Idées délirantes	X	0	1 2 3 4	1 2 3	<input type="text"/>	1 2 3 4 5
Hallucinations	X	0	1 2 3 4	1 2 3	<input type="text"/>	1 2 3 4 5
Agitation/agressivité	X	0	1 2 3 4	1 2 3	<input type="text"/>	1 2 3 4 5
Dépression/dysphorie	X	0	1 2 3 4	1 2 3	<input type="text"/>	1 2 3 4 5
Anxiété	X	0	1 2 3 4	1 2 3	<input type="text"/>	1 2 3 4 5
Exaltation de l'humeur/euphorie	X	0	1 2 3 4	1 2 3	<input type="text"/>	1 2 3 4 5
Apathie/indifférence	X	0	1 2 3 4	1 2 3	<input type="text"/>	1 2 3 4 5
Désinhibition	X	0	1 2 3 4	1 2 3	<input type="text"/>	1 2 3 4 5
Irritabilité/instabilité de l'humeur	X	0	1 2 3 4	1 2 3	<input type="text"/>	1 2 3 4 5
Comportement moteur aberrant	X	0	1 2 3 4	1 2 3	<input type="text"/>	1 2 3 4 5
Sommeil	X	0	1 2 3 4	1 2 3	<input type="text"/>	1 2 3 4 5
Appétit/troubles de l'appétit	X	0	1 2 3 4	1 2 3	<input type="text"/>	1 2 3 4 5

Score total 12

Score de 0 à 144

C. AGITATION:

« Y-a-t-il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente refuse de coopérer ou ne laisse pas les gens l'aider ? Est-il difficile de l'amener à faire ce qu'on lui demande ? »
 (✓) Oui: Non:

NPI Les réponses concernent les 4 dernières semaines		Accompagnant *		Clinicien *	
✓ si Oui	Description			Gravité 0-3	
	1 Le patient/la patiente est-il/elle agacé(e) par les personnes qui essayent de s'occuper de lui/d'elle ou s'oppose-t-il/elle à certaines activités comme prendre un bain ou changer de vêtements ?				
	2 Le patient/la patiente est-il/elle buté(e), exige-t-il/elle que tout soit fait à sa manière ?				
	3 Le patient/la patiente est-il/elle peu coopératif (ve) et refuse-t-il/elle l'aide qu'on lui apporte ?				
	SCORE NPI	Fréquence 0-4		Gravité 0-3	

*Ne pas laisser sans réponse. Notez "0" si l'item n'est pas présent

Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)								
AGITATION PHYSIQUE NON AGRESSIVE								
	0	1	2	3	4	5	6	7
1 - cherche à saisir								
2 - déchire les affaires								
3 - mange des produits non comestibles								
4 - fait								
5 - déambule								
6 - se déshabille, se rhabille								
7 - attitudes répétitives								
8 - essaie d'aller ailleurs (fugue)								
9 - manipulation non conforme des objets								
10 - agitation								
11 - recherche constante d'attention								
12 - cache des objets								
13 - amasse des objets								
sous-score								
AGITATION VERBALE NON AGRESSIVE								
14 - répète des mots, phrases								
15 - se plaint								
16 - émet des bruits bizarres								
17 - fait des avances sexuelles verbales								
sous-score								
AGITATION + AGRESSIVITÉ PHYSIQUE								
18 - donne des coups								
19 - bouscule								
20 - mord								
21 - crache								
22 - donne des coups de pied								
23 - griffe								
24 - se blesse, blesse les autres								
25 - tombe volontairement								
26 - lance des objets								
sous-score								
AGITATION + AGRESSIVITÉ VERBALE								
27 - jure								
28 - est opposant								
29 - pousse des hurlements								
sous-score								
Total								

Sous-score de 0 à 91

Sous-score de 0 à 28

Sous-score de 0 à 63

Sous-score de 0 à 21
Score global de 0 à 203

0 - non évaluable
 1 - jamais
 2 - moins d'une fois par semaine à plusieurs fois par jour
 3 - une à deux fois par semaine
 4 - quelquefois au cours de la semaine
 5 - une à deux fois par jour
 6 - plusieurs fois par jour
 7 - plusieurs fois par heure

Behave-AD

- **Symptômes**

- Idées délirantes et paranoïa : 7 items, cotés de 0 à 3
- Hallucinations : 5 items, cotés de 0 à 3
- Troubles des activités : 3 items, cotés de 0 à 3
- Agressivité : 3 items, cotés de 0 à 3
- Troubles du rythme circadien : 1 item coté de 0 à 3
- Trouble affectif : 4 items, cotés de 0 à 3
- Anxiétés et phobies : 4 items, cotés de 0 à 3

- **Evaluation globale**

- Sévérité globale cotée de 0 à 3

CERAD BRSD

- 48 items explorant les axes
 - Dépression
 - Inertie-apathie
 - Symptômes végétatifs
 - Irritabilité/agressivité
 - Perturbations comportementales
 - Symptômes psychotiques
- Modes de cotation
 - 0 : jamais depuis le début de la maladie
 - 1 : 1 à 2 jours au cours du dernier mois
 - 2 : 3 à 8 fois au cours du dernier mois (ou plus d'une fois par semaine)
 - etc ...
- Score de 0 à 148, avec 6 sous-scores

Gottfries-Brane-Steen scale

- Quatre domaines
 - 12 items de troubles intellectuels
 - 6 items d'ADL
 - 3 items de réactions émotionnelles
 - 6 items de symptômes de démence
- Chaque item est scoré de 0 à 6
- Score total de 162

Neurobehavioral Rating Scale

- Echelle à 27 items explorant des symptômes cognitifs et non-cognitifs
- Très employée dans le cadre des traumatisés crâniens
- Coté en absent, léger, moyen et sévère
- Passation : 15-20 mn

Désorientation
 Troubles de la mémoire
 Troubles d'autocritique
 Diminution de l'affectivité
 Désorganisation des concepts
 Troubles de la flexibilité de la pensée
 Troubles de la capacité de planification
 Diminution d'initiative et de motivation
 Anxiété
 Humeur dépressive
 Repli sur soi
 Hyperactivité, agitation.
 Contenu de pensée inhabituel
 Labilité de l'humeur
 Irritabilité
 Désinhibition
 Excitation
 Hostilité
 Méfiance
 Troubles de la vigilance
 Troubles d'attention
 Ralentissement moteur
 Fatigabilité mentale
 Troubles d'articulation
 Troubles de l'expression orale
 Troubles de la compréhension orale

Temps de passation et range

TABLE 2 Common Scales Used in the Assessment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia^a

Scale	Time for Completion (minutes)	Score Range	Higher Score Means
Apathy Inventory (Clinician Version)	5	0-12	Greater apathy
Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD)	20	0-75	Greater severity of behavioral symptoms
Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's Disease (CUSPAD)	25	0-51	Greater severity of behavioral symptoms
Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Behavior Rating Scale for Dementia (CERAD-BRSD)	30	0-148	Greater severity of behavioral symptoms
Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)	15	29-203	Greater severity of behavioral symptoms
Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD)	30	0-38	Greater severity of depression
Neuropsychiatric Inventory (NPI)	20	1-144	Greater severity of behavioral symptoms

^a Contains information from references 62-65.

Les échelles de dépression

- Dépistage
 - Geriatric depression scale
 - Version longue (30 questions)
 - Versions courtes (mini GDS)
 - Cornell Scale for Depression in Dementia
 - Dementia Mood Assessment Scale
 - 24 items, scorés de 0 à 6
- Sous score d'échelles comportementales
- Echelle de dépression de Hamilton
 - Apprécie les composantes cliniques de la dépression et suit l'évolution
 - Score variable des 17 items (0 à 2 ou 0 à 4)
 - Range : 0 à 28 (cut-off à 15)
- MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)
 - 10 items coté de 0 à 6
 - Range de 0 à 60 (cut off à 15)

MINI GDS*		
Poser les questions au patient en lui précisant que, pour répondre, il doit se resituer dans le temps qui précède, au mieux une semaine, et non pas dans la vie passée ou dans l'instant présent.		
1	Vous sentez-vous découragé(e) et triste ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
2	Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
3	Êtes-vous heureux(se) la plupart du temps ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
4	Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
COTATION :		SCORE :
Question 1	oui : 1 non : 0	<input type="text"/>
Question 2	oui : 1 non : 0	
Question 3	oui : 0 non : 1	
Question 4	oui : 1 non : 0	
<ul style="list-style-type: none"> • Si le score est supérieur ou égal à 1 : forte probabilité de dépression. • Si le score est égal à 0 : forte probabilité d'absence de dépression. 		
<small>*Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F. Mise au point et contribution à la validation d'une version française brève de la Geriatric Depression Scale de Yesavage. Encephale 1997 ; 23 : 91-99.</small>		

Cornell SDD

A. SYMPTÔMES RELATIFS À L'HUMEUR:			
1. Anxiété, expression anxieuse, ruminations, soucis	a	0	1 2
2. Tristesse, expression triste, voix triste, larmoiement	a	0	1 2
3. Absence de réaction aux événements agréables	a	0	1 2
4. Irritabilité, facilement contrarié, humeur changeante	a	0	1 2
B. TROUBLES DU COMPORTEMENT:			
5. Agitation, ne peut rester en place, se tortille, s'arrache les cheveux	a	0	1 2
6. Ralentissement, lenteur des mouvements, du débit verbal, des réactions	a	0	1 2
7. Nombreuses plaintes somatiques (coter 0 en présence de symptômes gastro-intestinaux exclusifs)	a	0	1 2
8. Perte d'intérêt, moins impliqué dans les activités habituelles (coter seulement si le changement est survenu brusquement, il y a moins d'un mois)	a	0	1 2
C. SYMPTÔMES SOMATIQUES:			
9. Perte d'appétit, mange moins que d'habitude	a	0	1 2
10. Perte de poids, (coter 2 si elle est supérieure à 2,5 kg en 1 mois)	a	0	1 2
11. Manque d'énergie, se fatigue facilement, incapable de soutenir une activité (coter seulement si le changement est survenu brusquement, c'est-à-dire il y a moins d'un mois)	a	0	1 2
D. FONCTIONS CYCLIQUES			
12. Variations de l'humeur dans la journée, symptômes plus marqués le matin	a	0	1 2
13. Difficultés d'endormissement, plus tard que d'habitude	a	0	1 2
14. Réveils nocturnes fréquents	a	0	1 2
15. Réveil matinal précoce, plus tôt que d'habitude	a	0	1 2
E. TROUBLES IDÉATOIRES:			
16. Suicide, pense que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, souhaite mourir	a	0	1 2
17. Auto-dépréciation, s'adresse des reproches à lui-même, peu d'estime de soi, sentiment d'échec	a	0	1 2
18. Pessimisme, anticipation du pire	a	0	1 2
19. Idées délirantes congruentes à l'humeur, idées délirantes de pauvreté, de maladie ou de perte	a	0	1 2
TOTAL : sur 38 Nombre de a :			
Le score seuil pour penser à un syndrome dépressif est de 10.			

Echelle de Hamilton (exemple partiel)

- 1) Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuisant, auto-dépréciation)
- 0 Absent
 1 Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.
 2 Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.
 3 Le sujet communique ces états affectifs non verbalement (expression facile, attitude, voix, pleurs).
 4 Le sujet ne communique pratiquement que ses états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.
- 2) Sentiments de culpabilité
- 0 Absent.
 1 S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.
 2 Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou des actions condamnables.
 3 La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.
 4 Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.
- 3) Suicide
- 0 Absent
 1 A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
 2 Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.
 3 Idées ou gestes de suicide.
 4 Tentatives de suicide.
- 4) Insomnie du début de nuit
- 0 Absent.
 1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir.
 2 Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.
- 5) Insomnie du milieu de nuit
- 0 Pas de difficulté.
 1 Le malade se plaint d'être agité ou troublé pendant la nuit.
 2 Il se réveille pendant la nuit.
- 6) Insomnie du matin
- 0 Pas de difficulté.
 1 Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
 2 Incapable de se rendormir s'il se lève.

MADRS (exemple partiel)

- 1) Tristesse apparente
Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se déridier.
- 0 Pas de tristesse.
 1
 2 Semble découragé mais peut se déridier sans difficulté.
 3
 4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.
 5
 6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.
- 2) Tristesse exprimée
Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de désespoir sans espoir. Coter selon l'intensité, la durée et le degré auquel l'humeur est dite être influencée par les événements.
- 0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.
 1
 2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.
 3
 4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression.
 5
 6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuation.
- 3) Tension intérieure
Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.
- 0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.
 1
 2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.
 3
 4 Sentiments continus de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
 5
 6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.
- 4) Réduction du sommeil
Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.
- 0 Dort comme d'habitude.
 1
 2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit. Léger ou agité.
 3
 4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.
 5
 6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et troubles comportementaux

Impact sur le comportement

	Différence moyenne entre groupe	IC 95 %
DONEPEZIL	2,62	0,43 – 4,88
GALANTAMINE	2,1	0,2 – 4,0
RIVASTIGMINE	ns	(une seule étude)
ENSEMBLE	2,44	0,76 – 4,12

Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD001190. DOI: 10.1002/14651858.CD001190.pub2.
Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD001747. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3.
Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.
Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593.

NPI dans l'étude AD 2000



Number at risk

Donepezil	282	243	209	180	160	149		81
Placebo	283	260	225	186	162	150		71

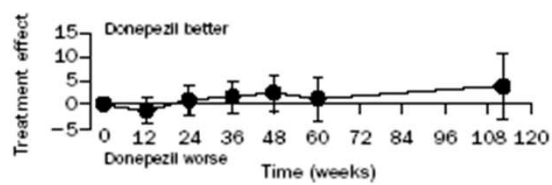


Figure 7: Change in NPI (upper) and effect of donepezil (lower)

Mémantine et troubles comportementaux

Impact sur le comportement

- Global (mesuré par le NPI total 0 à 144)
 - Alzheimer à forme moyenne et sévère
 - 3 études
 - Différence moyenne : 2.76 (0.88 - 4.63) (p = 0.004)
 - Alzheimer à forme légère à moyenne
 - 3 études
 - Différence moyenne : - 0.25 (-1.48 - 0.98) (NS)
- Ciblé
 - Agitation sous traitement
 - 7,7% vs 9,3% (OR : 0,60-0,99; p=0,04)
 - "... but there is no evidence either way about whether it has an effect on agitation which is already present ..."

McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5.

Traitement de la dépression en cas de démence

Tricyclique

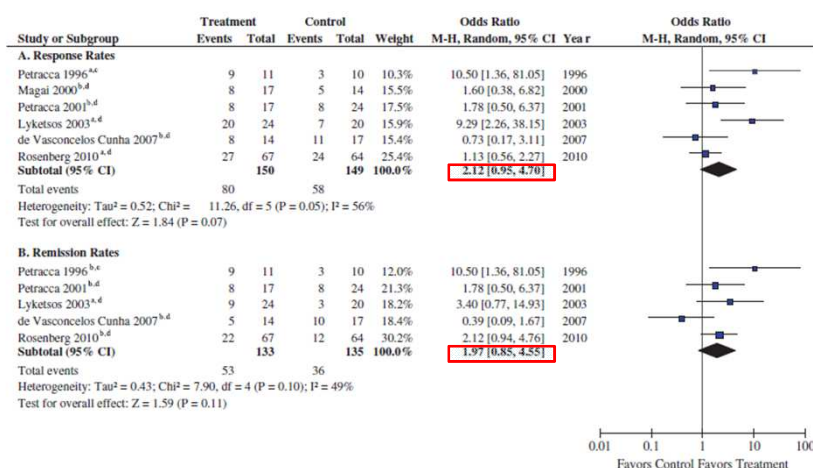
ISRS et apparentés

Antidépresseurs, dépression dans la démence

- Revue systématique des RCT : 7 études répertoriées
- Molécules testées : imipramine, clomipramine, sertraline (3), fluoxétine, venlafaxine
- Mode d'analyse de la dépression:
 - Echelle de Hamilton (4)
 - Cornell Scale for depression in dementia (2)
 - MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale)
- Résultat exprimé en taux de réponse et taux de rémission
- Durée brève : 6 à 12 semaines
- Faible effectif nuisant à la mesure de l'effet (24 à 131 patients par essai)

Nelson CJ et al JAGS 2011

Absence d'effet démontré



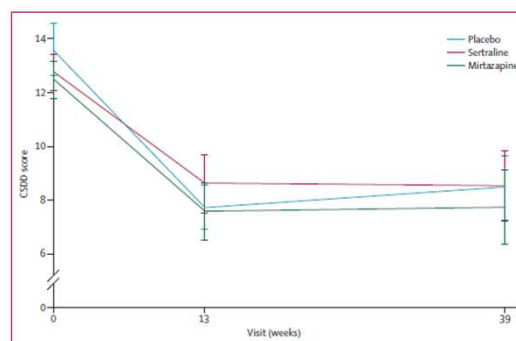
Nelson CJ et al JAGS 2011

Enfin un vaste essai

- Mené au sein des CM UK, incluant des malades dont le diagnostic de démence et de dépression est validé par « Alzheimerologue+psychiatre)
- Testant placebo vs sertraline vs mirtazapine
- Plus de 100 malades dans chaque bras
- Durée 39 semaines
- Variable de résultat : Cornell scale for depression in dementia

Banerjee S et al Lancet 2011

Absence d'effet mesurable sur la dépression



Banerjee S et al Lancet 2011

Agitation, agressivité

Antidépresseurs

Antipsychotiques classiques et atypiques

Molécules diverses

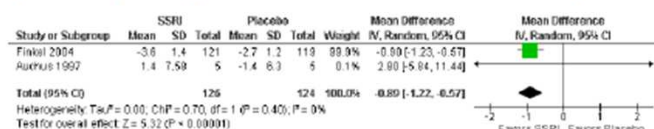
Agitation/agressivité ?

- **Sous tendue par**
 - Une réaction logique de défense du patient devant une situation qu'il ne maîtrise ou ne comprend
 - L'expression psychique d'un trouble somatique (douleur notamment)
 - Une co-morbidité psychiatrique
 - Un trouble spécifique de la maladie neurologique
 - Secondaire à un autre trouble (délire, hallucination notamment)
- **Réactionnelle à un soin ou spontanée**
- **Langage du malade à respecter ?**

Antidépresseurs dans l'agitation/psychose

- 9 études (692 patients)
- ISRS vs placebo (4), ISRS vs NL typiques (3), ISRS vs atypique (1)
- ISRS vs placebo : 2 études en faveur d'une réduction de l'agitation (CMAI : -0,90)

Figure 3. Forest plot of comparison: 1 SSRI versus Placebo, outcome: 1.1 CMAI Change in Total Score.



Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD008191. DOI: 10.1002/14651858.CD008191.pub2.

Effets très modestes

Figure 3. Forest plot of comparison: 1 SSRI versus Placebo, outcome: 1.1 CMAI Change in Total Score.

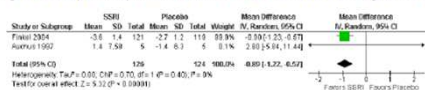
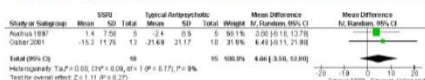


Figure 5. Forest plot of comparison: 1 SSRI versus Haloperidol, outcome: 1.1 CMAI Total Score.



Neuroleptiques typiques

- Schneider LS et al, JAGS 1990 :
 - Méta-analyse de 33 essais (17 vs placebo, 16 vs autre neuroleptique)
 - NL vs placebo : effet très modeste (effect size à 0,18)
 - Haloperidol ou thioridazine (Melleril[®]) contre autre neuroleptique : NS
- Lonergan E et al, Cochrane 2001
 - Meta-analyse 5 RCT haloperidol vs placebo
 - Agitation : pas d'effet
 - Agressivité : peut être mais bénéfice modeste eût égard aux effet secondaire

Neuroleptiques atypiques

Comparison 1. RISPERIDONE VS PLACEBO

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 BEHAVE-AD or NPI TOTAL (change from baseline at 10-13 weeks) ITT	4		Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
1.1 Risperidone 0.5 mg/day	1	307	Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.29 [-0.51, -0.06]
1.2 Risperidone 1.0 mg/day	4	1120	Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.17 [-0.29, -0.05]
1.3 Risperidone 2.0 mg/day	1	323	Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.29 [-0.51, -0.07]
2 BEHAVE-AD or NPI PSYCHOSIS (change from baseline at 8-13 weeks) ITT	4		Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
2.1 Risperidone 0.5 mg/day	1	307	Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.03 [-0.25, 0.20]
2.2 Risperidone 1.0 mg/day	4	1304	Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.14 [-0.25, -0.03]
2.3 Risperidone 2.0 mg/day	1	323	Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.18 [-0.40, 0.03]
3 BEHAVE-AD AGGRESSIVENESS (change from baseline at 12-13 weeks) ITT	2		Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
3.1 Risperidone 0.5 mg/day	1	307	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.4 [-1.10, 0.30]
3.2 Risperidone 1.0 mg/day	2	538	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.84 [-1.28, -0.40]
3.3 Risperidone 2.0 mg/day	1	323	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-1.5 [-2.05, -0.95]
4 CMAI TOTAL AGGRESSIVENESS (change from baseline at 10-13 weeks) ITT	3		Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
4.1 Risperidone 1.0 mg/day	3	809	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-1.17 [-2.02, -0.32]

Ballard CG, Waite J, Birks J.

Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5. Art. No.: CD003476. DOI: 10.1002/14651858.CD003476.pub2

Neuroleptiques atypiques

- *Les preuves suggèrent que la rispéridone et l'olanzapine réduisent l'agressivité et que la rispéridone réduit la psychose, mais ces deux médicaments sont associés à des événements cérébrovasculaires indésirables graves et à des symptômes extrapyramidaux.*
- *Malgré une efficacité modeste, l'augmentation significative des événements indésirables confirme que **ni le rispéridone ni l'olanzapine ne devraient être utilisés habituellement pour traiter les patients atteints de démence avec agressivité ou psychose, sauf en cas de détresse grave ou de risque de blessure physique pour les personnes vivant et travaillant avec le patient.***

Ballard CG, Waite J, Birks J.
Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5. Art. No.: CD003476. DOI: 10.1002/14651858.CD003476.pub2

Les autres molécules

- Benzodiazépines
 - RCT alprazolam alternative à haloperidol prescrit antérieurement, 12 semaines, pas de différence (JAGS 1998)
- Anti-comitiaux
 - Gabapentine
 - Revue générale (Drugs and Aging 2008)
 - 11 cas cliniques, 3 séries de cas, 1 étude rétrospective, aucun RCT
 - Nouvelle série rétrospective de 7 cas (J Neuropsych Clin Neuro Sci 2013)
 - Valproate
 - Mise à jour Lonergan E et al, Cochrane 2010
 - Absence d'effet positif, nombre inacceptable d'effets secondaires

Données publiées gabapentine

Table II. Summary of literature on the use of gabapentin for behavioral and psychological symptoms of dementia

Study (year)	Study type	Diagnosis	No. of pts treated	No. of pts who responded	Daily dose (mg)	Outcome measure	Adverse effects
Regan and Gordon (1997)	Case report	AD	1	1	600		Clinician, nursing staff, family report
Sheldon et al. ¹⁰⁰ (1998)	Case reports	AD	2	2	300-600		Subjective
Goldenberg et al. ¹⁰¹ (1998)	Case report	AD	1	1	600		Subjective
Low and Brandes ¹⁰² (1999)	Case report	dementia NOS	1	1	900		Subjective
Hermann et al. ¹⁰³ (2000)	Case series	AD, VaD, FTD, B10H-D	12	5	Average 900; range 200-1200	NPI, CMAI, CGI	Gait instability, sedation
Hawkins et al. ¹⁰⁴ (2000)	Retrospective chart review	Multiple dementia subtypes	24	21	Average 1318; up to 3600	CGI	Sedation
Dalocchio et al. ¹⁰⁵ (2000)	Case reports	AD	2	2	300	NPI	Mild drowsiness
Roane et al. ¹⁰⁶ (2000)	Case reports	AD, mixed dementia	4	4	Up to 2400	Clinical case reports, OASS	Headaches, dizziness, reduced ambulation, sedation, disorientation
Miller ¹⁰⁷ (2001)	Case report	VaD	1	1	900		Subjective
Moretti et al. ¹⁰⁸ (2001)	Case reports	AD	4	4	300	NPI, RSS	
Rossi et al. ¹⁰⁹ (2002)	Case report	DLB	2	0	900-1200		Subjective
Moretti et al. ¹⁰⁸ (2003)	Case series	AD	20	Not stated	Average 990; up to 1800	NPI, CMAI, CBI	Sedation, dizziness
Alkhalil et al. ¹¹⁰ (2003)	Case report	AD	1	1	900		Subjective
Alkhalil et al. ¹¹⁰ (2004)	Case reports	AD, VaD	3	3	1800-2700		Subjective
Raudino et al. ¹⁰⁴ (2004)	Case series	AD	9	2	Up to 1200	NPI	Sedation, hallucinations

Kim Y et al Drugs and Aging 2008

Délires et hallucinations

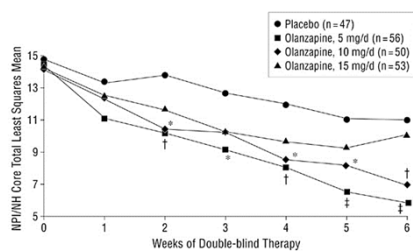
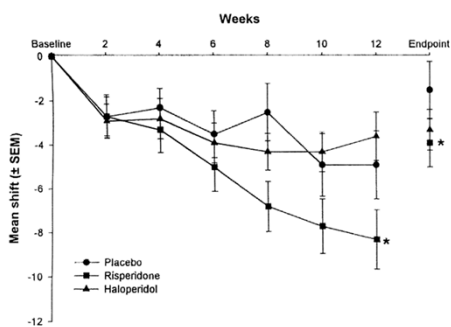
IACE

Neuroleptiques

Neuroleptiques atypiques et délire/hallucination

Auteurs	Diagnostic (n=)	Critères d'inclusion de SCPD	Traitements	Durée	Efficacité
Katz et al (1999)	Alz, vasc ou mixte n=625	Score à la BehaveAD > 8	Risperidone vs placebo	12 semaines	Amélioration du score total surtout sur délire
Street et al (2000)	Alzheimer n=206	Score aux items de la NPI, agitation, agressivité, délire ou hallucinations > 3	Olanzapine vs placebo	6 semaines	Amélioration du score total surtout sur manifestations psychotiques

« Go slow et stay low »



Démence, neuroleptiques et décès

- Neuroleptiques atypiques
 - Méta-analyse du taux de décès à 12 semaines dans les RCT des neuroleptiques atypiques dans la démence (Schneider LS et al JAMA 2005)
 - OR : 1,54 (IC 95% : 1,06-2,23 p =.02)
- Neuroleptiques typiques
 - Etudes de cohorte (Wang PS et al N Eng J Med 2005, Schneeweiss S et al CMAJ 2007)
 - Mortalité des NL typiques équivalente à celle des atypiques

En conclusion

- Aucun *evidence-based* rationnel de traitement pharmacologique dans la dépression, l'agitation et l'agressivité
- Un effet probable des NL dans les symptômes psychotiques (délire et hallucination) au prix d'effets secondaires majeurs et mortels
- Des traitements toujours de seconde intention
 - Après la prise en charge comportementale
 - Après s'être donné le temps de la régression spontanée ou de l'impact du traitement du facteur déclenchant
 - Après s'être interrogé sur qui demande le traitement
- Bien connaître les recommandations HAS sur les prescriptions de psychotropes chez les sujets âgés