

---

## TRAITEMENT DES TROUBLES COMPORTEMENTAUX CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE MALADIE D'ALZHEIMER

Pr Olivier SAINT JEAN  
HEGP Paris

---

## INDICATIONS A TRAITER SELON

- Caractère d'urgence
- Ancienneté des troubles
- Répercussion sur la vie quotidienne
- Répercussion sur les aidants
- Modalités de début du troubles
- Eventuel facteur déclenchant
- Confusion
- Déclenchement multifactoriel

## 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

	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

## LES PREUVES D'EFFICACITE DES MEDICAMENTS

---

- Par des essais randomisés contre placebo
  - ISRS
  - IACE
  - Quelques molécules diverses
- Par des essais ouverts
  - Diverses molécules
  - Quelques molécules folkloriques
- Par le consensus d'experts et la pratique professionnelle
  - Méprobamate

# ESSAIS RANDOMISES

IRS  
IACE  
Thymorégulateurs

## L'ambiguïté de la littérature

- Le problème de la mesure du résultat
- L'hétérogénéité des troubles mal rendue par les échelles globales
- Les qualités métrologiques des échelles
- La durée des études
  - RCT spécifiques de faible durée
  - Versus les essais des IACE

## IRSS

Auteurs	Diagnostic (n=)	Critères d'inclusion de SCPD	Traitements	Durée	Efficacité
Petracca et al, 2001	Alzheimer n=41	Dépression majeure ou mineure	Fluoxetine vs placebo	6 semaines	Pas de supériorité sur le placebo évaluation avec l'échelle d'Hamilton et la CGI
Taragano et al (1997)	Alzheimer n=37	Dépression majeure	Fluoxetine vs amitriptiline	6 semaines	Amélioration similaire sur l'échelle d'Hamilton
Katona et al (1998)	Démence légère ou modérée n=198	Dépression majeure ou mineure	Paroxetine vs imipramine	8 semaines	Amélioration similaire

## TRAZODONE COCHRANE

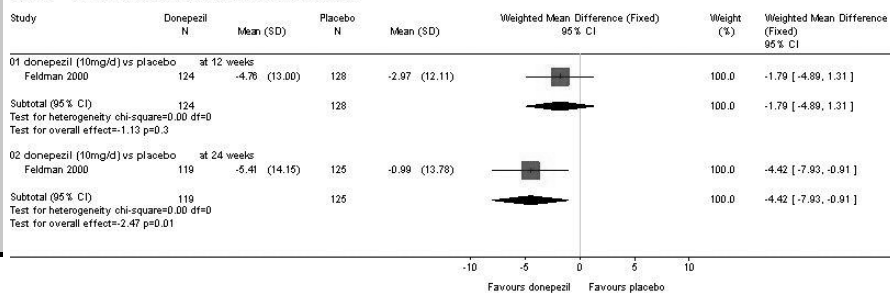
- There is insufficient evidence to recommend the use of trazodone as a treatment for behavioural and psychological manifestations of dementia. In order to assess effectiveness and safety of trazodone, longer-term trials are needed, involving larger samples of participants with a wider variety of types and severities of dementia

# IACE

Auteurs	Scores à l'inclusion	Traitements	Durée	Efficacité
Kaufert et al, 1998	MMS 10-26	Metrifonate vs placebo	26 semaines	- d'aggravation (hallucinations, dépression, apathie) de la NPI
Dubois et al, 1999	MMS 10-26	Metrifonate vs placebo	26 semaines	- d'aggravation des sous scores hallucinations, apathie de la NPI
Raskind et al (2000)	MMS 10-26 NPI moy 12	Galantamine vs placebo	5 mois	- d'aggravation de la NPI qu'avec le placebo
Tariot et al (2001)	MMS moyen à 14, en institution	Donepezil vs placebo	24 semaines	Réduction du score total à la NPI par rapport à la première évaluation

# IACE COCHRANE

Review: Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease  
 Comparison: 01 donepezil vs placebo  
 Outcome: 15 Behavioural disturbance (change from baseline) completers



## NPI dans l'étude AD 2000

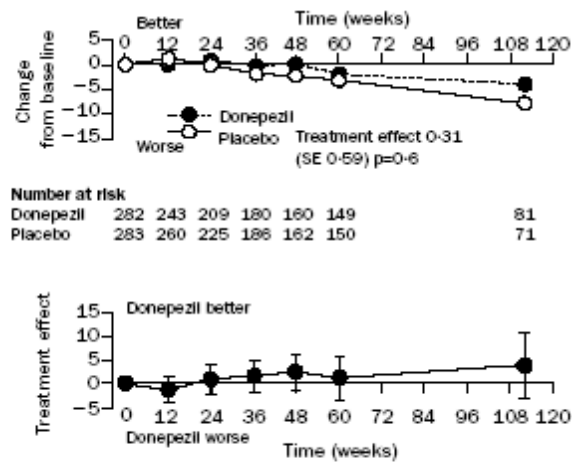


Figure 7: Change in NPI (upper) and effect of donepezil (lower)

## THYMOREGULATEURS

Auteurs	Type de démence (n=)	Critères d'inclusion de SCPD	Traitements	Durée	Efficacité
Tariot et al (1998)	Alz, vasc ou mixte n=51	Agitation évaluée sur la BPRS	Carbamazepine vs placebo	6 semaines	Sur le score total à la BPRS
Porsteinsson et al (2001)	Alz, vasc ou mixte n=56	Agitation évaluée sur la BPRS	Divalproex sodium vs placebo	6 semaines	Sur le facteur agitation de la BPRS

## VALPROATE COCHRANE

---

- The trials reviewed should be regarded as preliminary. Individual reports suggested that low dose with valproate preparations is ineffective in treating agitation among demented patients, and that high dose therapy is associated with an unacceptable rate of adverse effects. More research on the use of valproate preparations for agitation of people with dementia is needed. On the basis of current evidence, valproate therapy cannot be recommended for management of agitation in dementia.

## NEUROLEPTIQUES

---

- Neuroleptiques « classiques »
  - Haloperidol
- Neuroleptiques atypiques
  - Risperidone
  - Olanzapine



## META-ANALYSE DES ESSAIS DES NEUROLEPTIQUES

---

- ETAT DE LA LITTERATURE A LA FIN DES ANNEES 80
- 33 ESSAIS CONTRE PLACEBO (17) OU 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 NEURLEPTIQUE 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

Review: Haloperidol for agitation in dementia  
 Comparison: 01 Haloperidol vs placebo (for mild/moderate dementia)  
 Outcome: 02 CMAI (change from baseline at 3-6 weeks) ITT

Study	Haloperidol		Placebo		WMD (Fixed) 95% CI	Weight %	WMD (Fixed) 95% CI
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)			
02 Mean dose greater than 2 mg/day							
Auchus 1997	5	-2.40 (12.00)	5	-1.40 (8.90)		100.0	-1.000 [-14.096, 12.096]
Subtotal (95% CI)	5		5			100.0	-1.000 [-14.096, 12.096]

Test for heterogeneity: chi-square=0.00 df=0 p=0.0000  
 Test for overall effect: Z=-0.15 p=0.89

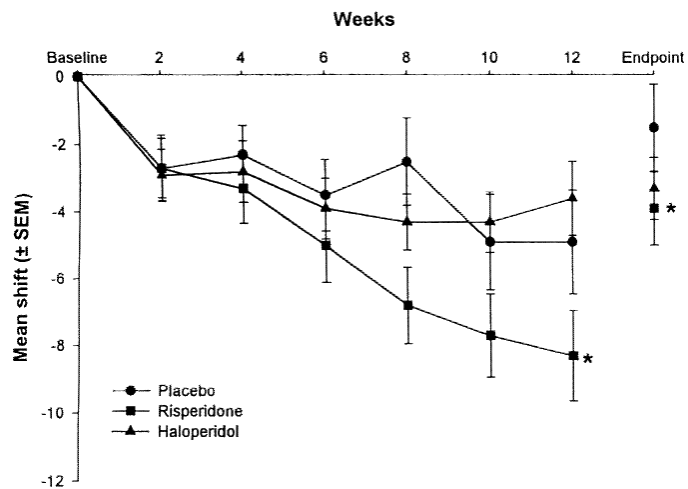
## HALDOL COCHRANE

- 1. Evidence suggests that haloperidol was useful in reducing aggression, but was associated with adverse effects; there was no evidence to support the routine use of this drug for other manifestations of agitation in dementia.
- 2. Similar drop-out rates among haloperidol and placebo treated patients suggested that poorly controlled symptoms, or other factors, may be important in causing treatment discontinuation.
- 3. Variations in degree of dementia, dosage and length of haloperidol treatment, and in ways of assessing response to treatment suggested caution in the interpretation of reported effects of haloperidol in the management of agitation in dementia.
- 4. The present study confirmed that haloperidol should not be used routinely to treat patients with agitated dementia. Treatment of agitated dementia with haloperidol should be individualized and patients should be monitored for adverse effects of therapy.

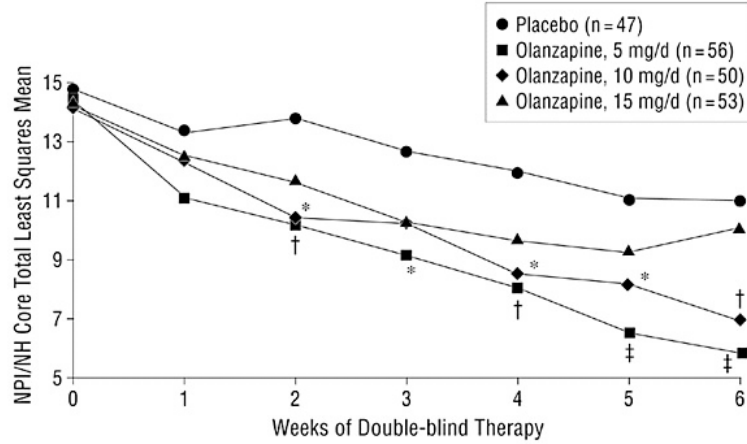
# NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES

Auteurs	Diagnostic (n=)	Critères d'inclusion de SCPD	Traitements	Durée	Efficacité
De Deyn et al (1999)	Alz, vasc ou mixte n=344	Score à la BehaveAD > 8	Risperidone vs haloperidol vs placebo	12 semaines	Amélioration du score total surtout sur agressivité
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

# DELAI D'ACTION



## RELATION EFET / DOSE



Risperidone in nursing home for  
agitation, aggression and  
psychosis associated with  
dementia

Burns A et al ADRD Stockholm  
July 2002,

## Risperidone in nursing home for agitation, aggression and psychosis associated with dementia

---

- Inclusion
  - MMS < 23
  - Institutionalized patients
- Population
  - women : 770, men : 380
  - mean age : 82.3
  - Alzheimer : 68 %, Vascular : 21 %, mixed : 11 %

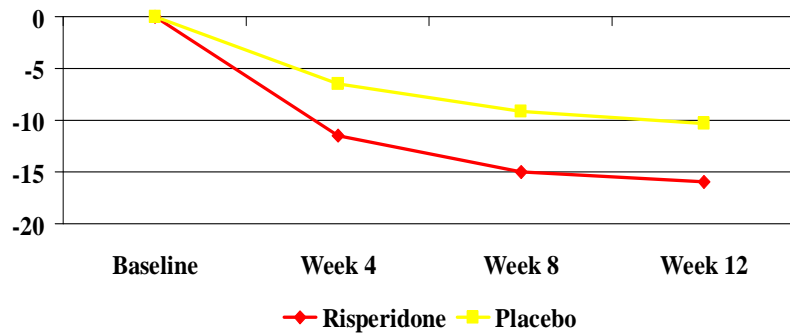
## Risperidone in nursing home for agitation, aggression and psychosis associated with dementia

---

Dose (mg/day)	N (%)
0 - < 0.5	141 (19.7)
0.5 - < 1	310 (43.2)
1 - < 1.5	95 (13.2)
1.5 - < 2	169 (23.6)
2 - < 2.5	2 (0.3)
Mean 1.03 (0.02)	
Median (0.96)	

Risperidone in nursing home for agitation,  
aggression and psychosis associated with dementia

Total score of the Cohen Mansfield Agitation  
Inventory (CMAI)



Risperidone in nursing home for  
non aggressive agitated symptoms  
related to dementia

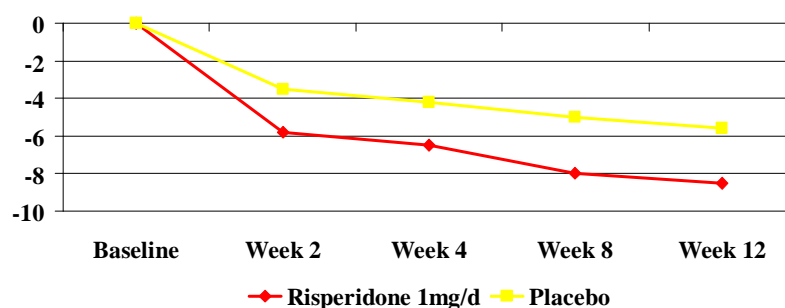
Mintzer JE et al ADRD Stockholm  
July 2002,

## Risperidone in nursing home for agitation, aggression and psychosis associated with dementia

- Inclusion
  - MMS < 23
  - Institutionnalized patients
- Population 617
  - women : , men :
  - mean age : 82.7

## Risperidone in nursing home for non aggressive agitated symptoms related to dementia

Mean score for non-aggressive symptoms in the Cohen Mansfield Agitation Inventory (CMAI)



## NL ATYPIQUES ET DEMENCE

---

- Fréquence rapportée des AVC (olanzapine versus placebo) dans des essais randomisés chez de sujets âgés atteints de déclin cognitif (Alzheimer, mixte et vasculaire)
  - Placebo : 2/478 (0.4%)
  - Olanzapine : 15/1178 (1.3 %)
- Deux fois plus de décès dans le groupe traité que dans le groupe placebo (facteurs de risques : dénutrition, pneumopathie, usage concomitant de BDZ)
- D'où la recommandation de l'AFSSAPS étendue à la risperidone et le rappel des IACE

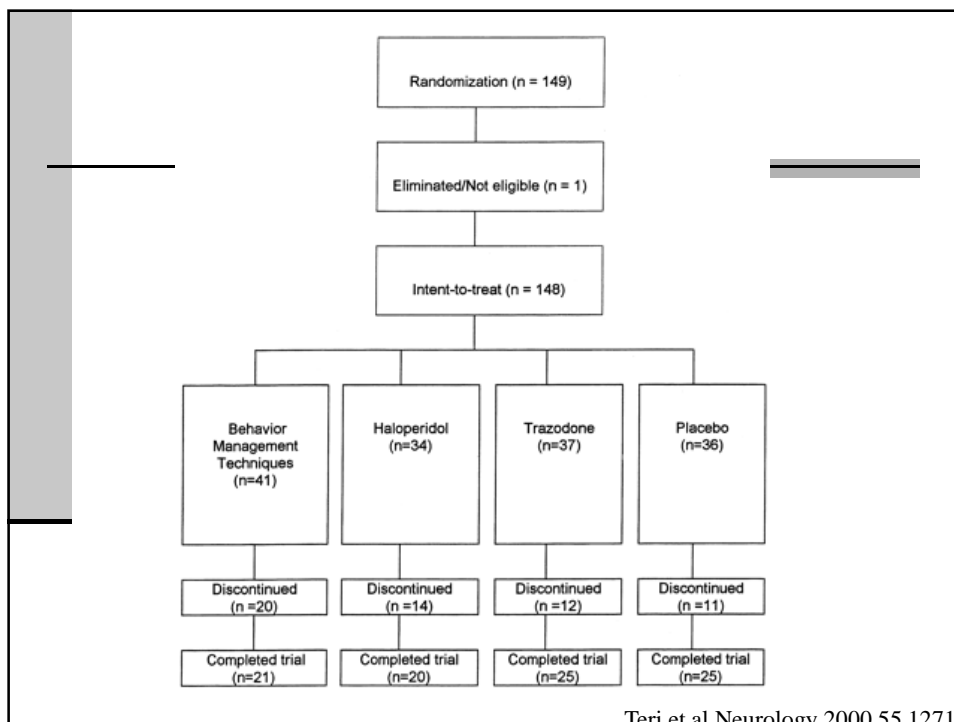
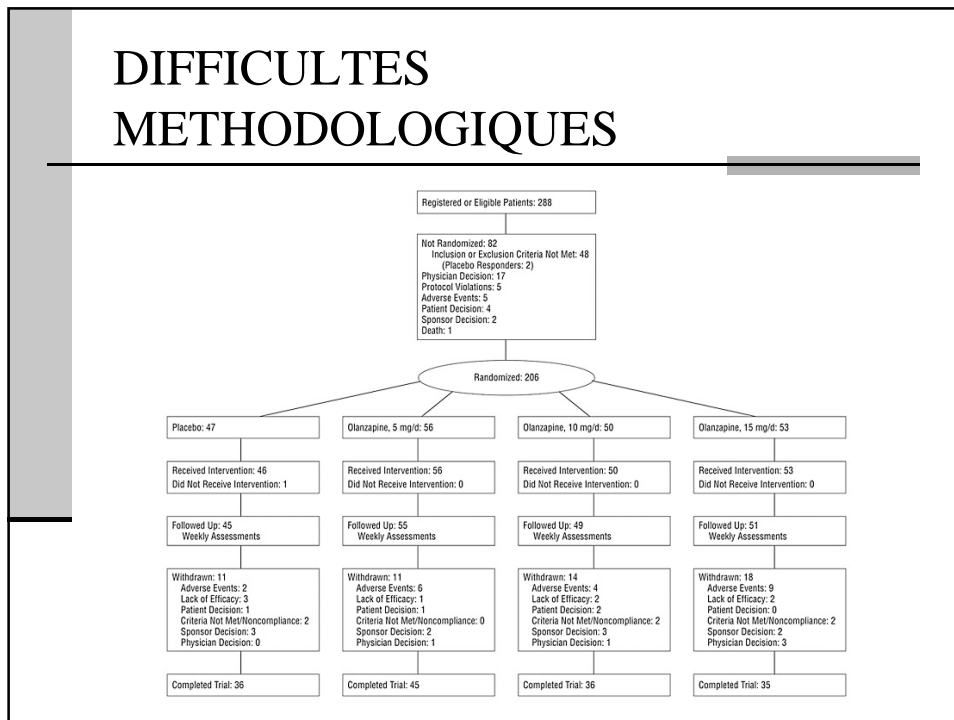
## ESSAIS AVEC LES BENZODIAZEPINES

---

- ALPRAZOLAM versus 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



# DIFFICULTES METHODOLOGIQUES



## LES ESSAIS OUVERTS

Bêta bloqueurs  
Anticomitiaux  
THC

## MOLECULES DIVERSES

- Bêta bloqueurs
- Anticomitiaux (gabapentine)
- THC !
- Etc ...
  
- Toujours au cours d'essais cliniques brefs  
rarement publiés

## ET LE MEPROBAMATE ?

---

- ENQUETE MEDLINE : 5 REPOSES
- 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 CONTROLE RECENT A LA METHODOLOGIE CORRECTE*

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

---

## LES THERAPIES COMPORTEMENTALES

Luxthérapie  
Massage  
Hydrothérapie

## UNE APPROCHE COMPLEXE

---

- Diversement applicables aux divers stades de démence
- Absence d'études sérieuses de type RCT
- Une grande diversité de propositions
  - Lux thérapie
  - Relaxation, sophrologie
  - Balnéothérapie
  - Massage chinois
  - Tai Chi

## LUX THERAPIE COCHRANE

---

- *There is insufficient evidence to assess the value of BLT for people with dementia. The available studies are of poor quality and further research is required*

## THERAPEUTIQUE COMPORTEMENTALE VS 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

## 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

## Recommandations ANAES

**Tableau 1.** Les différentes approches utilisées dans le traitement de la démence suivant le type de stimulus employé.

Type de stimulus	Approches
Stimulation cognitive, psychocognitive	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rééducation de la mémoire</li> <li>- Rééducation du langage, de la communication (orthophonie)</li> <li>- Rééducation des compétences fonctionnelles (ergothérapie)</li> <li>- Approches psychosociales (<i>validation therapy, reminiscence therapy, reality orientation therapy</i>) psychothérapie, psychanalyse</li> <li>- Relaxation (musique, massage, environnement)</li> <li>- Activités occupationnelles et récréatives (conversation, lecture, dessin, animal domestique, jeux, ateliers...)</li> </ul>
Stimulation du comportement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Application de principes généraux et adoption de règles de vie pratique</li> <li>- Approche comportementale</li> </ul>
Stimulation sensorielle	Sons (musique, chant), couleurs, lumière, arômes, massages
Stimulation de l'activité motrice	Danse, promenade, mouvements, gymnastique, kinésithérapie

## Recommandations ANAES

Musique, massages, stimulations sensorielles combinées, relaxation, Simulation de la présence d'un proche, approche comportementale (conditionnement différentiel), programme d'activités, promenades, formation du personnel, modification de l'environnement, luminothérapie, traitement de la douleur et des handicaps

Trois critères de sélection des études :  
Publication dans revue scientifique  
Patients atteints de démence ou ayant des troubles cognitifs. Sujets de plus de 60 ans  
Mesure du comportement

83 études (séries de cas limitées) et un total de 2206 sujets  
amélioration des troubles du comportement (agitation, cris, déambulation, agressivité) observée mais non significative dans toutes les études  
L'auteur conclut sur l'importance de dépister et de traiter les handicaps ou la gêne fonctionnelle (douleur, troubles du sommeil, surdité, vision), de favoriser le contact social, de développer et de favoriser les activités, d'individualiser les programmes de soins et d'activité et de favoriser la relaxation au cours des soins.

## Recommandations ANAES

Stratégies de prise en charge des troubles du comportement

Classement des études suivant 4 niveaux de qualité  
Période 1985-1997

45 études, 1 seule de niveau élevé, 6 moyennes, 20 faibles et 18 pauvres (non retenues). Total de 190 sujets.  
Résultats favorables pour la musique, la rééducation fonctionnelle, les promenades à heures fixes, les animaux domestiques, les obstacles visuels, les programmes destinés à focaliser l'attention sur les troubles du comportement, les troubles du sommeil, l'amélioration des interactions sociales.

## RECOMMANDATIONS USUELLES DES PROFESSIONNELS

Classes pharmacologiques	Indications	Posologies recommandées
<b>Agents sérotoninergiques :</b> -Fluoxétine -Fluoxamine -Citalopram -Sertraline -Trazodone	Symptômes dépressifs, anxiété, irritabilité, + Idées délirantes + Instabilité psychomotrice	20-40 mg/J 50-150 mg/j 10-30 mg/J 20-50 mg/J 75-300 mg/J
<b>Thymorégulateurs :</b> -Carbamazépine -Valproate de sodium	Agitation Hostilité	100 mg/J, jusqu'à obtenir taux sanguin de 8 à 12 ng/ml 125 mg/J, jusqu'à obtenir taux sanguin de 50-60 ng/ml
<b>Antipsychotiques atypiques :</b> -Risperidone -Olanzapine	Agressivité, idées délirantes Agitation/agressivité + délire et hallucinations	0.5-2mg/J 2,5-5 mg/J
<i>IACE</i>	Prévention de la survenue des SCPD	Posologies usuelles