
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

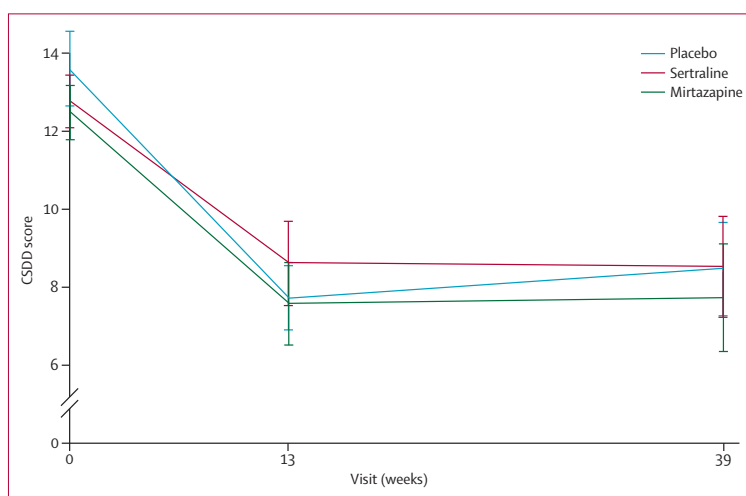
L'ambiguïté de la littérature

- 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

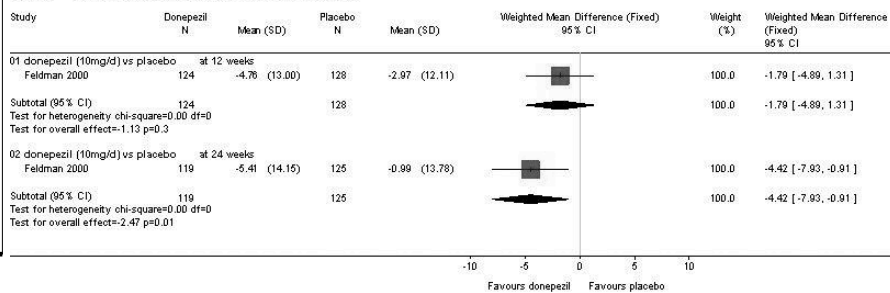
Auteurs	Diagnostic (n=)	Critères d'inclusion de SCPD	Traitements	Durée	Efficacité
Petracca et al, 2001	Alzheimer n=41	Dépression majeure ou mineure	Fluoxétine vs placebo	6 semaines	Pas de supériorité sur le placebo évaluation avec l'échelle d'Hamilton et la CGI
Taragano et al (1997)	Alzheimer n=37	Dépression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

Inefficacité des IRS dans la dépression du déclin cognitif

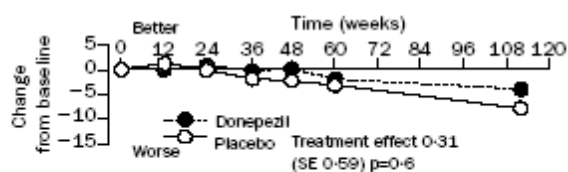


IACE COCHRANE

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



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

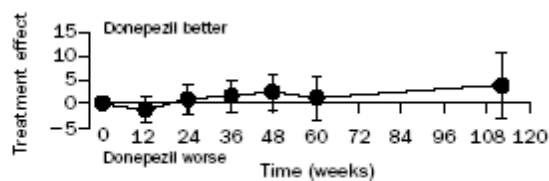


Figure 7: Change in NPI (upper) and effect of donepezil (lower)

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

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

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 N	Haloperidol Mean (SD)	Placebo N	Placebo Mean (SD)	WMD (Fixed) 95% CI	Weight %	WMD (Fixed) 95% CI
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]

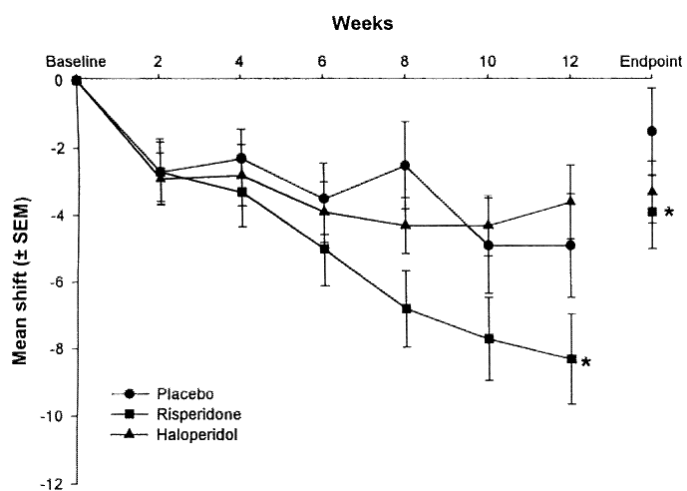
Test for heterogeneity: chi-square=0.00 df=0 p=0.0000
 Test for overall effect: Z=-0.15 p=0.88

-100 -50 0 50 100
 Favors Haloperidol Favors placebo

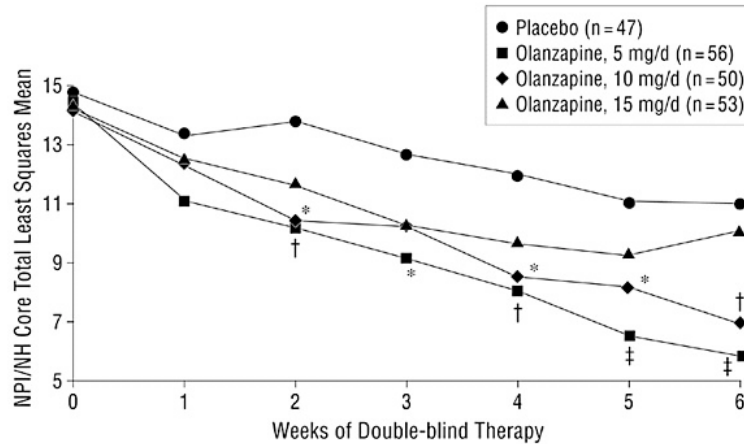
NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES

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



NL ATYPIQUES ET DEMENCE

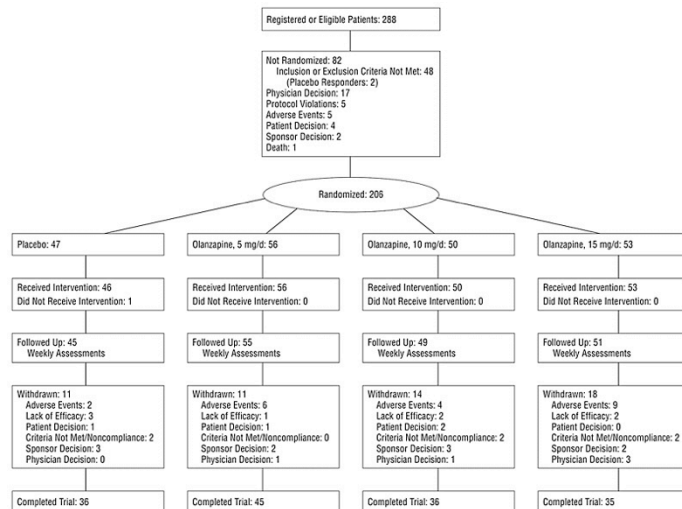
- Fréquence rapportée des AVC (olanzapine versus placebo) dans des essais randomisés chez de sujets âgés atteints de déclin cognitif (Alzheimer, mixte et vasculaire)
 - Placebo : 2/478 (0.4%)
 - Olanzapine : 15/1178 (1.3 %)
- Deux fois plus de décès dans le groupe traité que dans le groupe placebo (facteurs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

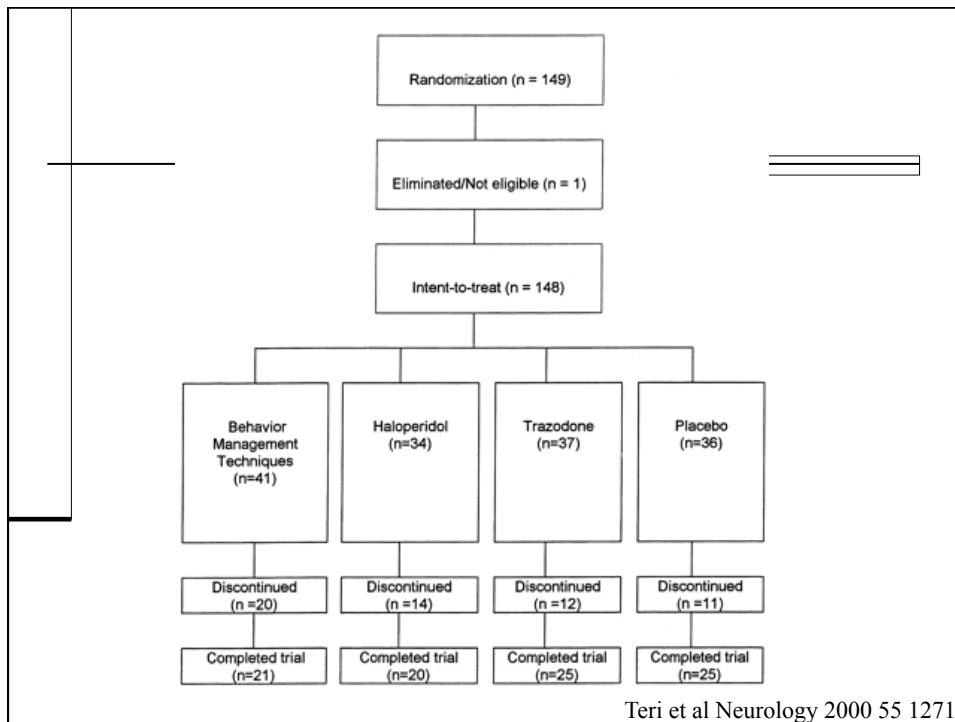
ESSAIS AVEC LES BENZODIAZEPINES

- 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

Christensen db et coll JAGS 1998 46 620-25

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 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 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

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"> - Rééducation de la mémoire - Rééducation du langage, de la communication (orthophonie) - Rééducation des compétences fonctionnelles (ergothérapie) - Approches psychosociales (<i>validation therapy, reminiscence therapy, reality orientation therapy</i>) psychothérapie, psychanalyse - Relaxation (musique, massage, environnement) - Activités occupationnelles et récréatives (conversation, lecture, dessin, animal domestique, jeux, ateliers...)
Stimulation du comportement	<ul style="list-style-type: none"> - Application de principes généraux et adoption de règles de vie pratique - Approche comportementale
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.