



Nouvelles recommandations pour la prise en soins des Symptômes Psychologiques et Comportementaux (SPC) dans les maladies neurocognitives

21 SEPTEMBRE 2024

INDEX

I. ÉDITORIAL	5
II. INTRODUCTION	6
A. CONTEXTE	6
B. ORGANISATION ET MÉTHODOLOGIE	7
C. 20 GROUPES DE TRAVAIL ET LEURS RÉFÉRENTS	9
III. ÉPIDÉMIOLOGIE ET IMPACT DES SYMPTÔMES PSYCHOLOGIQUE ET COMPORTEMENTAUX (SPC)	10
A. ÉPIDÉMIOLOGIE	10
B. ÉTIOLOGIE ET FACTEURS ASSOCIÉS AUX SPC	10
C. IMPACT DES SPC	11
IV. DESCRIPTION, CLASSIFICATION ET ÉVALUATION DES SYMPTÔMES PSYCHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX	13
V. TRAITEMENT NON PHARMACOLOGIQUE	16
A. PAR APPROCHE ET/OU INTERVENTION	16
B. PAR SPC	32
VI. TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE	38
A. PAR MOLÉCULE	38
1. Antipsychotiques	38
2. Antidépresseurs	44
3. Benzodiazépines et hypnotiques	51
4. Anticomitiaux et thymorégulateurs	56
5. Suivi thérapeutique pharmacologique : bon usage du dosage plasmatique	60
B. PAR SPC	61
1. Symptômes d'agitation (selon critères IPA)	61
2. Hallucinations et délires	69
3. Dépression et anxiété	73
4. Apathie	75
5. Troubles du sommeil	78
6. Troubles de la conduite alimentaire	83
VII. GESTION ET SUIVI DE LA « CRISE COMPORTEMENTALE »	88
A. TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE LA CRISE COMPORTEMENTALE	89
B. PROTOCOLE DU MIDAZOLAM POUR LA CRISE COMPORTEMENTALE	95
C. PROTOCOLE DU LORAZEPAM INJECTABLE POUR LA CRISE COMPORTEMENTALE	98
D. UTILISATION DU MIDAZOLAM DANS LE CADRE D'UN BESOIN DE PRÉMÉDICATION OU ANXIOLYSE PONCTUELLE	100

VIII. SYMPTÔMES PSYCHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX DE LA MALADIE À CORPS DE LEWY ET DES TNCM LIÉS À LA MALADIE DE PARKINSON	103
A. SYMPTÔMES PSYCHOTIQUES	103
B. SYMPTÔMES AFFECTIFS	104
C. TROUBLES DU SOMMEIL	105
D. SYNDROME FRONTAL	107
E. CATATONIE	107
IX. SYMPTÔMES PSYCHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX DE LA DÉGÉNÉRESCENCE LOBAIRE FRONTO-TEMPORALE	109
X. SYMPTÔMES PSYCHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX DU PATIENT JEUNE	118
XI. SYMPTÔMES PSYCHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX DU PATIENT ATTEINT DE TROUBLES PSYCHIATRIQUES SÉVÈRES	121
A. ÉTAT DES LIEUX SUR LES TROUBLES PSYCHIATRIQUES SÉVÈRES AVEC MALADIE NEUROCOGNITIVE	121
B. PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DE TPS AVEC MALADIE NEUROCOGNITIVE	122
XII. PRISE EN CHARGE GLOBALE DES SYMPTÔMES PSYCHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX	128
A. APPROCHE DICE	128
B. ANTICIPER ET PRÉVENIR LES SPC À DOMICILE ET EN INSTITUTION	131
C. ÉTHIQUE : LA CONTENTION PHYSIQUE	142
XIII. MILD BEHAVIOURAL IMPAIRMENT (MBI) OU TROUBLE COMPORTEMENTAL LÉGER	155
XIV. PERSPECTIVES DANS LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES : RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE	161
A. LA RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE	161
B. QUELLES PERSPECTIVES ? LA RECHERCHE SUR LE MILD BEHAVIOURAL IMPAIRMENT (MBI)	164
XV. CONCLUSION	168
XVI. ANNEXES	169
A. L'Inventaire Neuropsychiatrique (NPI)	169
B. Échelle NPI-C-IPA domaines d'agitation selon les critères diagnostiques de l'International Psychogeriatric Association (IPA)	171
C. Échelle d'agitation de Cohen-Mansfield. (CMAI)	173
D. Inventaire de Déclin Comportemental Léger (MBI-C)	174



ÉDITORIAL

Cette initiative de mise à jour des recommandations nationales sur la prise en soins des symptômes psychologiques et comportementaux (SPC) dans les maladies neurocognitives a été lancée en 2021.

Tout d'abord, nous souhaitons remercier nos trois sociétés savantes d'avoir soutenu ce projet ambitieux dès le début : la Fédération des Centres Mémoire (FCM), la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) et la Société Francophone de Psychogériatrie et Psychiatrie de la Personne Agée (SF3PA).

Ensuite, nous tenons à saluer et à remercier l'engagement, l'effort et le travail réalisé par nos collègues experts et référents qui ont coordonné et animé les différents groupes de travail ([voir « introduction-méthodologie »](#)). Sans eux, ce travail jamais n'aurait pu aboutir.

Enfin, nous remercions vivement tous les participants des groupes de travail pour leur implication ainsi que les relecteurs externes. Ces participants et relecteurs représentent presque 150 personnes des différentes professions : médecins (gériatres, neurologues, psychiatres, généralistes), pharmaciens, psychologues, ergothérapeutes, IDE..., associations de familles et malades, professionnels travaillant en EHPAD, à domicile ou en établissement de santé.

Nous espérons que ces recommandations aideront tous les professionnels travaillant auprès de personnes atteintes de maladies neurocognitives présentant des symptômes psycho-comportementaux, en optimisant leur prise en soins et en améliorant la qualité de vie des patients et de leurs proches.

Maria Soto

Gériatre
CHU de Toulouse



Jean Roche

Gériatre et psychiatre
CHU de Lille



INTRODUCTION

A. CONTEXTE

Les symptômes psychologiques et comportementaux (SPC) ou les symptômes neuropsychiatriques (SNP) en lien avec une maladie neurocognitive à expression comportementale, telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie à corps de Lewy, la dégénérescence lobaire fronto-temporale, maladie d'origine vasculaire... font partie des aspects les plus perturbateurs de ces maladies. Dès leur apparition, ces symptômes vont avoir un impact péjoratif à la fois sur le patient, sur les aidants naturels et professionnels, et sur les systèmes de santé.

Au niveau de la prise en soins de ces SPC, toutes les recommandations nationales et internationales mettent en avant comme première ligne la prise en charge (PEC) non pharmacologique. Les traitements médicamenteux ne sont pas la règle dans ces PEC, et restent en seconde ligne, du fait de leur faible efficacité, d'un niveau de preuve limité et de problèmes graves de tolérance des traitements psychotropes.

Pour ces traitements non pharmacologiques et pharmacologiques il est cependant nécessaire de faire le point sur le niveau de preuve de ces PEC et de savoir « quoi faire ».

Les dernières recommandations nationales en France portant sur la PEC des SPC dans les maladies neurocognitives datent déjà de 2009. Elles avaient été publiées par l'HAS, il y a donc 15 ans maintenant. Ces recommandations étaient plutôt orientées sur les SPC perturbateurs qui surviennent souvent à un stade plus avancé de la maladie, ce qui peut être trop tard pour prévenir leur impact sur le patient et son entourage.

Des SPC non perturbateurs comme l'apathie, ou les SPC survenant à un stade débutant de la maladie ou des SPC « légers » par leur fréquence, sévérité et retentissement étaient peu ou pas traités.

En plus de la mise à jour des éléments traités dans la recommandation de l'HAS, il y avait aussi la volonté que leur contenu soit utile quel que soit le lieu de vie de la personne (domicile personnel individuel ou collectif (EHPAD, Long séjour, résidences autonomie, famille d'accueil...)) ou lors d'une hospitalisation et quel que soit la maladie neurocognitive concernée.

L'idée était de se rapprocher de la « vie réelle » de ces personnes et de leur entourage.

Également, il y avait la volonté de chercher à anticiper et même essayer de prévenir les SPC « pour ne plus ou pas subir » en :

- 1) identifiant les facteurs de risques associés aux SPC,
- 2) identifiant les signes prodromaux des SPC,
- 3) mettant en place une PEC précoce (accent sur l'éducation de l'aidant et la formation des professionnels, l'adaptation de l'environnement...),
- 4) recherchant et évaluant systématiquement des SPC (facteur de risque, prodromes) dès les stades légers des maladies neurocognitives.

Un axe sur l'avenir était également souhaité avec les perspectives en recherche thérapeutique.

B. ORGANISATION ET MÉTHODOLOGIE

- 1. Réalisation d'un premier plan détaillé** de ces recommandations par deux coordonnateurs nationaux : Le Pr Maria Soto, gériatre au CHU de Toulouse (FCM, SFGG) et Dr Jean Roche, gériatre et psychiatre au CHU de Lille (SFGG et SF3PA).
- 2. Obtention du soutien de 3 sociétés savantes** pour ce travail :
 - a – La Fédération des centres Mémoire (FCM)
 - b – La Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG)
 - c – La Société Francophone de Psychogériatrie et Psychiatrie de la Personne Âgée (SF3PA).
- 3. Sollicitations individuelles de référents nationaux reconnus**, pour chaque groupe thématique de ces recommandations, avec explications sur les objectifs, les modalités et le plan retenu : se baser lorsque c'est possible sur l'évidence scientifique existante (EBM : « Evidence Based Medicine ») ou l'expérience clinique lorsque cela sera nécessaire (*Voir document annexe des recommandations « méthodologie recherche bibliographique PRISMA »*).
- 4. Une déclaration de liens d'intérêt a été remplie par chaque référent de groupe de travail.** À noter que les médicaments évoqués dans ces recommandations sont quasiment tous tombés dans le domaine public et ne font plus l'objet dans ce cadre de promotions des laboratoires. Il n'y a donc pas eu de problèmes repérés de liens d'intérêt pouvant interférer dans l'écriture des recommandations.
- 5. Réalisation d'une première visioconférence avec tous les référents de groupe de travail** pour une première présentation de la méthodologie de travail attendue et pour répondre aux questions de chacun. Des adaptations du plan des recommandations ont été réalisées grâce à ces échanges. Pour les quelques responsables de groupe qui n'avaient pas pu se libérer pour cette visioconférence, des présentations individualisées en distanciel ont été réalisées par les deux coordonnateurs nationaux.
- 6. Constitution des groupes de travail** : via un appel à candidature réalisé par les trois sociétés savantes parmi ses membres et également directement par les référents de chaque groupe de travail lorsqu'ils le souhaitent. Recherche d'une ouverture dans la mesure du possible à plusieurs spécialités médicales mais aussi aux paramédicaux et aux associations de patients/familles. Des difficultés ont parfois été rencontrées avec des désistements de certaines candidatures qui ont nécessité de solliciter de nouveaux participants en cours de route. Chaque référent de groupe était alors autonome pour faire cet ajustement.
- 7. Le référent de chaque groupe de travail a établi un planning de travail** avec les membres de son groupe lors de réunions en visioconférence, avec répartition des rôles pour l'analyse de la littérature et ensuite les temps d'écriture des recommandations.
- 8. Retour régulier de l'avancée du travail des groupes** vers les deux coordonnateurs nationaux. Ceux-ci ont aussi été régulièrement sollicités par exemple sur des questions de méthodologie, sur les limites du travail du groupe ou sur les modalités de rendu du travail.
- 9. Une journée de rencontre des référents de chaque groupe** a été organisée le 31 mars 2023 à Toulouse (en présentiel ou en visioconférence) pour faire un point étape de l'avancée de chaque groupe aux autres référents. Rendu fait sous forme synthétique : présentation d'une dizaine de minutes suivi d'un temps pour les questions. Le timing serré a nécessité de compléter cette journée par un temps complémentaire en visioconférence le 15 mai 2023.
- 10. La méthode validation DELPHI** a été utilisée à la demande des référents de groupe lorsqu'une question nécessitait l'avis d'un panel d'experts. Cela a été organisé sous la forme d'un questionnaire anonyme en ligne (mis sous format Microsoft FORMS).
- 11. Des temps d'échange réguliers** ont eu lieu entre les 2 coordonnateurs nationaux, avec lorsque cela était nécessaire la demande de compléments de réponse aux référents de groupe.
- 12. À noter qu'après un travail individualisé de chaque groupe de travail**, des temps d'échanges ont été sollicités par les experts nationaux entre certains groupes pour faciliter la cohérence finale des recommandations (ex. : groupe antidépresseurs vs groupe dépression/anxiété, ou groupe agitation vs antipsychotiques, ou les deux groupes non-pharmacologique,...)
- 13. Dans la phase finale relecture systématique par les 2 coordonnateurs nationaux** des rendus de chaque groupe pour faciliter l'homogénéisation des différents contenus, avec validation ensuite par le référent du groupe.
- 14. Des relecteurs extérieurs** au groupe de travail ont été aussi sollicités par les deux experts nationaux dans cette phase finale.

Constitution du groupe expert national et participants

Critère de sélection → Représentativité



- Pluri professionnel : médecin, IDE, pharmacien, psychologue, ASG (ESA, UCC), ESA (ergothérapeute, psychomotricien), MAIA...
- Lieu d'exercice : secteur sanitaire, domicile, l'EHPAD/USLD...
- Association de familles
- Liste d'experts/référents élaborée et appel « ouvert » à la participation pour les participants (3 sites)

Recherche bibliographique exhaustive



- Les participants/experts sont regroupés par des thématiques (avec un expert référent)
- Standardisation de la méthodologie de recherche bibliographique et retour de résultats : 2 réunions du GT avec le référent
- Élaboration d'une synthèse de chaque thématique réalisée par l'expert référent qui enverra aux coordinateurs

Élaboration des recommandations par thématique coordonnée par l'expert référent

(en coordination avec les 2 référents nationaux)



- Basé sur l'évidence scientifique suite à la recherche bibliographique et de l'expérience clinique des experts/participants
- Des réunions en visioconférence seront organisées pour chaque groupe en charge d'une thématique
- Élaboration des recommandations par thématique sur une fiche standardisée

Unification des recommandations par thématique afin d'élaborer un document global



- Participation des référents de chaque thématique
- Réunions en visioconférence et au moins une en présentielle
- Consensus sur la méthode Delphi panel

Création d'un comité de relecture externe composé par au moins un membre expert des sociétés savantes et d'associations

C. 20 GROUPES DE TRAVAIL ET LEURS RÉFÉRENTS

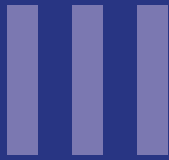
Thématique du Groupe de travail	Référent
Description, classification et évaluation des SPC	Pr Maria SOTO
TT non pharmacologique par approche (intervention ou thérapie)	Mme Anne-Julie VAILLANT
TT non pharmacologique par SPC	Dr Lisette VOLPE-GILLOT
TT pharmacologique par molécule	
Antidépresseurs	Pr Pierre VANDEL
Benzodiazépines/hypnotiques	Pr Sylvie BONIN-GUILLAUME
Antipsychotiques	Pr Thomas DESMIDT
Anticomitiaux/thymorégulateurs	Dr Sandrine LOUCHART de la CHAPELLE
TT pharmacologique par SPC	
Symptômes d'agitation	Dr Adelaïde de MAULEON
Hallucinations/Délires	Dr Pierre LAVAUD
Anxiété/Dépression	Dr Gabriel ROBERT
Troubles du sommeil	Dr Pascal SAIDLITZ
Tr de la conduite alimentaire	Dr Eric DUMAS
SPC de la Maladie à Corps de Lewy et des TNCM liés à la maladie de Parkinson	Pr Frédéric BLANC
SPC de la dégénérescence lobaire fronto-temporale	Dr Florence LEBERT
SPC du patient jeune	Dr Sophie AURIACOMBE
SPC du patient atteint de troubles psychiatriques sévères antérieurs	Dr Jean-Michel DOREY
Mild Behavioural Impairment	Dr Leslie CARTZ PIVER
Anticiper et prévenir les SPC (à domicile et en institution)	Dr Thierry VOISIN
Gestion de la « crise comportementale »	Dr Jean ROCHE
La contention physique	Dr Olivier DRUNAT

Abréviations :

SPC = Symptômes psychologiques et comportementaux

TT= traitement

TNCM = trouble neurocognitive majeur



ÉPIDÉMIOLOGIE ET IMPACT DES SYMPTÔMES PSYCHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX (SPC)

Adélaïde de Mauléon, Gériatre, CHU Toulouse

A. ÉPIDÉMIOLOGIE

En 2019, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il y avait 55,2 millions de personnes atteintes de maladies neurocognitives, telles que la maladie d'Alzheimer (MA), maladie corps de Lewy (MCL), dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT), d'origine vasculaire... dans le monde (OMS 2020). La même année, en France, le chiffre était d'environ 1.2 millions de sujets malades dont plus d'une personne sur trois chez les 90 ans et plus, avec une prévalence aux alentours de 2% chez les plus de 65 ans et de 42% chez les plus de 90 ans selon l'Organisation de Coopération et de Développement Économique (OCDE) (Alzheimer Europe, 2019 ; OCDE, 2021). En 2050, en France, il est attendu entre 2.2 et 2.3 millions de personnes atteintes de maladie neurocognitive. Cette forte augmentation attendue en France comme dans le monde, serait notamment liée à la croissance de la population et à son vieillissement. Enfin, elles représentent la principale cause de dépendance et d'invalidité chez la personne âgée (Rapport IGAS 2021 ; OMS 2021).

L'évolution naturelle des maladies neurocognitives est émaillée de diverses complications telles que les troubles de la marche et de l'équilibre, la dénutrition et les symptômes psychologiques et comportementaux (SPC), en parallèle du déclin cognitif et fonctionnel attendu.

Les SPC peuvent survenir à n'importe quel moment de la maladie, évoluant de façon fluctuante et imprévue. Ils vont toucher une grande majorité des patients atteints des maladies neurocognitives, au moins 60% d'entre eux, et pouvant aller jusqu'à près de 90% à un moment de leur maladie (Gonfrier et al., 2012 ; Ismail et al., 2016 ; Zhang et al., 2022). La majorité des malades seront atteints de plusieurs SPC en même temps (HAS, 2009 ; Kales et al., 2015 ; Lanctôt et al., 2017). Et parmi les malades vivant en Etablissements pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD), 75% à 80% d'entre eux présenteront au moins un SPC (Selbaek et al., 2013 ; Birkenhager-Gillesse et al., 2018).

Les SPC regroupent des symptômes très variés tels que les idées délirantes, les hallucinations, les symptômes dépressifs, l'agitation et l'agressivité (A/A), la désinhibition, les comportements moteurs aberrants, l'anxiété, l'irritabilité ou les troubles des conduites instinctuelles (alimentation et sommeil). Les SPC sont le plus souvent intriqués, associés et dépendants les uns des autres, l'un pouvant être la cause ou la conséquence de l'autre (Kales et al., 2015 ; Lanctôt et al., 2017). De plus, leur évolution n'est pas linéaire, c'est pourquoi, ils ont pu être regroupés, à certains moments, en sous-syndromes (Canevelli et al., 2013). Selon une méta-analyse menée en 2016, le SPC le plus prévalent dans la MA serait l'apathie (49%), suivi par la dépression (42%), l'A/A (40%), l'anxiété et les troubles du sommeil (39%). Les SPC les moins fréquents seraient la désinhibition (17%), les hallucinations (16%) et l'euphorie (7%) (Spalletta et al., 2010 ; Zhao et al., 2016).

B. ÉTIOLOGIE ET FACTEURS ASSOCIÉS AUX SPC

Certains facteurs favorisant la présence des SPC ont pu être identifiés ([voir chapitre DICE](#)) L'âge pourrait favoriser l'apparition de la dépression, de l'anxiété, de l'agitation, des idées délirantes, de l'irritabilité, de la désinhibition et de l'euphorie (Brodsky et al., 2015 ; Zhao et al., 2016). D'autre part, l'âge jeune au moment du diagnostic, c'est-à-dire avant 65 ans, serait associé à une plus forte prévalence de l'ensemble des SPC à l'exception de l'apathie (Baillon et al., 2019).

Certaines caractéristiques des aidants formels ou informels sont également à l'origine de l'apparition de SPC. L'inadéquation entre les attentes de l'aidant et les capacités du patient, le manque de compréhension de la pathologie ou encore le manque d'éducation thérapeutique augmenterait l'apparition des SNP

(Khales et al., 2015). Cette augmentation serait encore plus forte en cas d'altération plus sévère de la communication verbale (Tan et al., 2021). D'autre part, lorsque l'aidant est épuisé, isolé ou déprimé cela augmenterait le risque SPC (Hallikainen et al., 2018 ; Isik et al., 2019).

Il existe également des facteurs favorisant l'apparition des SPC liés à l'environnement du patient. Il a été mis en évidence dans la littérature que le changement d'environnement notamment les hospitalisations ou les institutionnalisations pouvaient favoriser les SPC avec une prévalence supérieure au cours des hospitalisations. Au cours de la journée, certains moments sont identifiés comme pouvant provoquer des SPC : les repas, l'heure de la toilette, la tombée de la nuit avec la diminution de la lumière naturelle. Le rythme de la journée peut également favoriser l'apparition de SPC notamment en cas de sous ou d'hyperstimulation, de manque d'activité ou de manque de routine (Khales et al., 2015).

Enfin, des facteurs liés à l'étiologie elle-même des troubles neurocognitifs (TNC). Dans la littérature, il semble que le diagnostic de MA soit plus souvent associé à l'apparition de SPC comparativement aux autres étiologies de TNC. L'ancienneté de la maladie et la sévérité des troubles cognitifs semblent favoriser l'apathie, les idées délirantes, les hallucinations, les comportements moteurs aberrants, l'irritabilité, l'anxiété, la désinhibition, l'agitation et les troubles de l'appétit (Zhao et al., 2016).

C. IMPACT DES SPC

L'apparition des SPC au cours des maladies neurocognitives modifie profondément la prise en charge et le pronostic des patients. Parmi les complications possibles des maladies neurocognitives, les SPC sont celles qui impactent le plus l'évolution naturelle de la maladie, étant à l'origine des conséquences péjoratives et d'un retentissement néfaste à la fois sur le patient lui-même, sur les aidants naturels et professionnels, et sur le système de santé (Lyketos et al., 2011). Lors de la survenue des SPC, il a été démontré que la morbi-mortalité des sujets malades augmentait (Okura et al., 2011a ; Peters et al., 2015), que leur qualité de vie diminuait (Hongisto et al., 2018), et qu'ils avaient une plus grande dépendance physique (Okura et al., 2010). La présence de SPC entraîne également une progression plus rapide de la maladie du stade prodromal au stade démentiel (Taragona et al., 2009) et du stade précoce au stade sévère avec un déclin cognitif plus rapide (Rabins et al., 2013, Peters et al., 2015), un plus grand nombre d'hospitalisations non programmées (Soto et al., 2012), une entrée en institution plus précoce (Okura et al., 2011a), et augmente les coûts pour le système de santé (Murman et al., 2002 ; Gustavasson et al., 2011). Enfin, les SPC sont responsables d'une augmentation du fardeau de l'aidant, qu'il soit naturel ou professionnel, une diminution de sa qualité de vie (Brodaty et al., 2009 ; Okura et al., 2011b), un isolement social et d'une mortalité plus précoce (Brodaty et al., 2009). La sévérité des SPC et notamment la dépression augmenterait le fardeau de l'aidant (Lethin et al., 2020).

Les SPC peuvent être présents avant même les premiers symptômes des maladies neurocognitives, lors des stades pré-déméntiels. Cette constatation a permis de mettre en avant un nouveau concept intitulé Mild Behavior Impairment (MBI) (Ismail et al., 2016) ([voir chapitre MBI](#)).

Références bibliographiques

- **Birkenhager-Gillesse EG**, Boudewijn J Kollen, Wilco P Achterberg, Froukje Boersma, Lydia Jongman, Sytse U Zuidema. Effects of Psychosocial Interventions for Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia on the Prescription of Psychotropic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analyses. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Mar;19(3):276.e1-276.e9.
- **Brodaty H**, Donkin M. Family caregivers of people with dementia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2009;11(2):217-28.
- **Brodaty H**, Connors MH, Xu J, et al, PRIME study group. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia: a 3-year longitudinal study. *Journal of American Medical Directors Association*. 2015;16(5):380-7.
- **Canevelli, M.** et al. Behavioral and psychological subsyndromes in Alzheimer's disease using the Neuropsychiatric Inventory. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2013; 28, 795-803. doi: 10.1002/gps.3904.
- **Gonfrier S**, Andrieu S, Renaud D, Vellas B, Robert PH. Course of neuropsychiatric symptoms during a 4-year follow up in the REAL-FR cohort. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(2):134-7.
- **Gustavsson A**, Brinck P, Bergvall N. Predictors of costs of care in Alzheimer's disease: A multinational sample of 1222 patients. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 318-327.

- **Hallikainen I**, Koivisto AM, Välimäki T. The influence of the individual neuropsychiatric symptoms of people with Alzheimer disease on family caregiver distress—A longitudinal ALSOVA study. *Int J Geriatr Psychiatry*. sept 2018;33(9):1207-12.
- **Hongisto K**, Hallikainen I, Selander T, Törmälehto S, Väättäin S, Martikainen J, Välimäki T, Hartikainen S, Suhonen J, Koivisto AM. Quality of Life in relation to neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: 5-year prospective ALSOVA cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018; Jan;33(1):47-57.
- **Ismail Z.**, Smith E.E., Geda Y., Sultzer D., Brodaty H., Smith G. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement*. 2016;12:195-202.
- **Kales HC**, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *The British Medical Journal*. 2015;350: h369.
- **Lanctôt KL**, Amatniek J, Ancoli-Israel S, et al. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: new treatment paradigms. *Alzheimers Dement*. 2017;3:440-449
- **Lethin C**, Leino-Kilpi H, Bleijlevens MH, Stephan A, Martin MS, Nilsson K, Nilsson C, Zabalegui A, Karlsson S. Predicting caregiver burden in informal caregivers caring for persons with dementia living at home – A follow-up cohort study. *Dementia (London)*. 2020; 19(3): 640-660.
- **Lyketsos CG**, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment Results From the Cardiovascular Health Study. *JAMA*. 25 sept 2002;288(12):1475-83.
- **Lyketsos CG**, Carrillo M, Ryan JM et al., Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7(5): 532-539.
- **Murman, DL.**, Chen, Q., Powell, M.C., Kuo, S.B., Bradley, C.J., Colenda, C.C. The incremental direct costs associated with behavioral symptoms in AD. *Neurology*. 2002; 59(11), 1721-1729.
- **Okura T**, Plassman BL, Steffens DC, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms and their association with functional limitations in older adults in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Journal of American Geriatric Society*. 2010;58(2):330-7.
- **Okura T**, Plassman BL, Steffens DC, Llewellyn DJ, Potter GG, Langa KM. Neuropsychiatric symptoms and the risk of institutionalization and death: the aging, demographics, and memory study. *Journal of American Geriatric Society*. 2011a;59(3):473-81.
- **Okura, T.**, Langa, K.M. Caregiver burden and neuropsychiatric symptoms in older adults with cognitive impairment: the Aging, Demographics, and Memory Study (ADAMS). *Alzheimer Disease Association Disorders*. 2011b 25(2),116-121.
- **OMS Rapport**, World Health Organization, Rapport Mondial de situation sur l'action de santé publique contre la démence. Résumé d'orientation. 9789240038721-fre.pdf (who.int). 2021.
- **OMS**, World Health Organisation. 2020. Les 10 principales causes de mortalité (who.int)
- Peters ME, Schwartz S, Han D, et al. Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study. *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(5):460-5.
- **Rabins PV**, Schwartz S, Black BS, et al. Predictors of progression to severe Alzheimer's disease in an incidence sample. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of Alzheimer's Association*. 2013;9(2):204-7.
- **Rapport IGAS** : Evaluation des dispositifs spécialisés de prise en charge des personnes atteintes de maladies neurodégénératives – IGAS – Inspection générale des affaires sociales. 2021.
- **Selbaek**, GK. Engedal, S. Bergh. The prevalence and course of neuropsychiatric symptoms in nursing-home patients with dementia: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Mar;14(3):161-9.
- **Spalletta G**, Musicco M, Padovani A, Perri R, Fadda L, Canonico V, et al. Neuropsychiatric Symptoms and Syndromes in a Large Cohort of Newly Diagnosed, Untreated Patients With Alzheimer Disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1 nov 2010;18(11):1026-35
- **Taragano FE**, Allegri RF, Krupitzki H, Sarasola DR, Serrano CM, Lon L, Lyketsos CG. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2009;70(4):584-592.
- **Zhang W**, Wang X, Lü Y, Yu W. Relations of neuropsychiatric symptoms with disease stage, sex, and daily function in mild cognitive impairment and dementia due to Alzheimer's disease: A cross-sectional study. *J Psychosom Res*. 1 oct 2022;161:110994.
- **Zhao QG**, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, Xu W, Li JQ, Wang J, Lai TJ, Yu JT. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2016; 190: 264-271.

IV

DESCRIPTION, CLASSIFICATION ET ÉVALUATION DES SYMPTÔMES PSYCHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX (SPC)

María Soto, Gériatre, CHU Toulouse

La classification des SPC représente un véritable défi car ces symptômes sont très hétérogènes concernant leurs phénotypes. En effet, ces multiples expressions sont la conséquence de leurs multiples étiologies intriguées mais aussi du chevauchement des différents symptômes qui peut exister entre eux.

La description et l'évaluation des SPC sont indispensables pour permettre leur compréhension et leur meilleure prise en soins. Ainsi la première étape clé de la prise en soins des SPC est la description suivie par l'évaluation. Pour la description, [« voir chapitre « DICE »](#).

Une fois décrit le SPC (« Est-ce qu'il s'agit d'une agitation et quel type d'agitation ? »), la prochaine étape est l'évaluation du SPC. La plupart des échelles pour évaluer les SPC sont représentées par des échelles d'hétéroévaluation réalisées auprès des aidants formels et informels. Les échelles validées pour l'évaluation des SPC peuvent être classifiées dans deux grandes catégories : 1) échelles de large spectre et 2) les échelles à spectre étroit, ciblant un symptôme et/ou syndrome.

CONCERNANT, LES ÉCHELLES DE LARGE SPECTRE, ELLES VONT ÉVALUER UN ENSEMBLE DE SPC.

L'échelle la plus couramment utilisée pour une évaluation globale des SPC est l'**inventaire neuropsychiatrique (NPI)** (Cummings et al., 1994). Elle évalue les SPC en 12 domaines : idées délirantes, hallucinations, agitation, dépression, euphorie, comportements moteurs aberrants, désinhibition, apathie, irritabilité, anxiété, troubles du sommeil et troubles du comportement alimentaire. Chaque domaine est évalué par : 1) sa fréquence cotée de 0 à 4 (0=absence, 1=moins d'une fois par semaine, 2=environ une fois par semaine, 3=plusieurs fois par semaine et 4=tous les jours) et 2) sa gravité évaluée de 1 à 3 (1=léger, 2=modéré, 3=sévère). Le score de sévérité de chaque SPC est le résultat de sa fréquence multiplié par sa gravité. Le score total de sévérité de chaque domaine varie de 0 à 12. Le score total du NPI est la somme du score de sévérité de chaque domaine et varie de 0 à 144. Plus le score du NPI est élevé, plus la sévérité des SPC est importante. De plus, le NPI permet également d'évaluer le retentissement sur l'aidant, qu'il soit professionnel ou informel, de chaque SPC. Le score du retentissement de chaque domaine varie de 0 à 5 : 0=aucun, 1=minime, 2=léger, 3=modéré, 4=sévère et 5=extrêmement sévère ([voir Annexe échelles](#)).

Une autre version du NPI, plus récente et plus complète est également utilisée, il s'agit de l'**inventaire neuropsychiatrique version clinicien (NPI-C)** (de Medeiros et al., 2010). Cette échelle évalue 14 items : idées délirantes, hallucinations, agitation, agressivité, dépression, euphorie, comportements moteurs aberrants, désinhibition, apathie, irritabilité, anxiété, troubles du sommeil, troubles du comportement alimentaire et vocalisations aberrantes. Le NPI-C utilise les évaluations pour chaque SPC : 1) la fréquence du SPC avec une évaluation allant de 0 à 4 (0=absence, 1=moins d'une fois par semaine, 2=environ une fois par semaine, 3=plusieurs fois par semaine et 4=tous les jours) et 2) la fréquence cotée de 1 à 3 (1=léger, 2=modéré, 3=sévère). Le NPI-C permet une évaluation plus objective de chaque domaine puisqu'il évalue la gravité de chaque SPC selon l'avis du clinicien. La gravité du clinicien est cotée de 0 à 3 : 0=aucune, 1=légère, 2=modérée et 3=sévère. L'avantage du NPI-C par rapport au NPI est que le score final est rapporté par le jugement du clinicien expérimenté et non par l'avis subjectif de l'aidant.

Une autre échelle, l'**échelle EPADE / PGI-DSS** est une échelle valide, fidèle, avec une consistance interne de 0,695 et une valeur seuil à 17. Prix spécial de la SF3PA en 2018. Prix coup de cœur de la Société Française de Télémédecine en 2019. Publiée (Monfort et al., 2020), elle a démontré que sa cotation peut prendre moins d'une minute lorsque les SPC sont nombreux et sévères. Le score de l'EPADE et de ses quatre

syndromes (violence, refus, paroles et actes) est le point de départ pour utiliser le verso de l'échelle dans sa fonction de tiers permettant de réfléchir en collégialité pour diminuer la fréquence du recours à une sédation ou à une contention. Elle facilite la recherche en urgence d'une cause réversible. L'échelle EPADE est téléchargeable en accès libre sur le site www.psychoge.fr

CONCERNANT LES ÉCHELLES À SPECTRE ÉTROIT

L'échelle spécifique d'évaluation de l'agitation la plus utilisée est actuellement **l'inventaire de l'agitation Cohen-Mansfield (CMAI)** (Cohen-Mansfield et al., 1989). Cette échelle quantifie la fréquence de 29 items d'agitation regroupés en quatre sections : agitation physique non agressive, agitation verbale non agressive, agitation physique, agitation verbale. Chaque item est évalué sur les 7 jours précédents et est coté de 0 à 7 : 0=non évaluable, 1=jamais, 2=moins d'une fois par semaine, 3=une à deux fois par semaine, 4=quelques fois au cours de la semaine, 5=une à deux fois par jour, 6=plusieurs fois par jour, 7=plusieurs fois par heures. Le score total de la CMAI varie de 0 à 203. Plus le score est élevé, plus l'agitation est importante ([voir annexe échelles](#)).

Enfin, d'après les nouvelles critères diagnostiques de l'agitation ([voir chapitre « agitation »](#)) de 2015 (Cummings et al., 2014), une nouvelle échelle d'évaluation de l'agitation a été conçue : le **NPI-C-IPA** à partir des échelles existantes le NPI-C et la CMAI (voir Annexe échelles). Cette échelle a été validée (de Mauléon et al., 2021) et a comme avantage de reprendre les critères cliniques diagnostiques de l'agitation (représentent avec précision l'agitation selon la définition de l'IPA) et d'être rapportée par le jugement du clinicien expérimenté et non par l'avis subjectif de l'aidant.

Concernant la dépression, il y a l'échelle spécifique de Cornell (Momer et al. 2006), ([voir annexe échelles](#)).

Concernant l'apathie, des nouveaux critères cliniques diagnostic ont été publiés récemment (Miller et al., 2021). Ce syndrome peut être défini par 1) la perte d'intérêt et de la motivation (cognition), 2) perte d'initiative (comportement) et 3) un émoussement des affects, traduisant une faible sensibilité pour les affects positifs et négatifs (émotion). Afin de mesurer la sévérité de l'apathie, l'échelle Inventaire Apathie version Clinicien a été élaborée (Robert Ph. et al., 2002) ([voir annexe échelles](#))

Concernant les symptômes psychotiques, délires et hallucinations, les critères diagnostiques de la psychose dans les maladies neurocognitives ont été également publiés récemment (Fischer et al., 2020). Cependant, jusqu'à présent il n'y a pas d'échelle spécifique pour mesurer la fréquence ou sévérité. Ainsi, ces symptômes sont mesurés à l'aide des items de délires et des hallucinations de l'échelle NPI et ses dérivés.

Les SPC de début précoce aux stades pré cliniques des maladies neurocognitives, peuvent être détectés et évalués à l'aide de l'échelle **Mild behavioral impairment-Checklist (MBI-C)**. Ainsi cette échelle peut être administrée chez des personnes avec une cognition normale, ou avec une plainte subjective ou chez les personnes ayant un TNC mineur (Mild Cognitive Impairment ou MCI) à la recherche des modifications psychologiques et du comportement. Pour l'échelle MBI-C voir ([voir annexe échelles](#)), pour le MBI ([voir chapitre MBI](#))

Références bibliographiques:

- **Cohen-Mansfield J.** Conceptualization of agitation: results based on the Cohen-Mansfield agitation inventory and the agitation behavior mapping instrument. *International Psychogeriatrics* 1996;8 (Suppl 3):309–15
- **Cummings JL, Mega M, Gray K et al:** The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 1994. 44(12): p. 2308–14.
- **Cummings J, Mintzer J, Brodaty H, Sano M, Banerjee S, Devanand D, Gauthier S, Howard R, Lanctôt K, Lyketsos C, Peskind E, Porsteinsson A, Reich E, Sampaio C, Steffens D, Wortmann M, Zhong K, International Psychogeriatric Association.** Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. *International Psychogeriatrics*. 2015;27(1):7–17.
- **de Mauleon A, Ismail Z, Rosenberg P, Miller D, Cantet C, O'Gorman C, Vellas B, Lyketsos C, Soto M.** Agitation in Alzheimer's disease: Novel outcome measures reflecting the International Psychogeriatric Association (IPA) agitation criteria. *Alzheimers and Dementia*. 2021b;17(10):1687–97.
- **de Medeiros K., Robert P., Gauthier S., Stella F., Politis A., Leoutsakos J.** The Neuropsychiatric Inventore y-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *International Psychogeriatrics*. 2010 ;22:984–994.
- **Fischer CE, Ismail Z, Youakim JM, et al.** Revisiting Criteria for Psychosis in Alzheimer's Disease and Related Dementias: Toward Better Phenotypic Classification and Biomarker Research. *Alzheimers Dis*. 2020;73(3):1143–1156.
- **Komer A., Lauritzen L., Abelskov K. et al.** The Geriatric Depression Scale and the Cornell Scale for Depression in Dementia. A validity study. *Nord J Psychiatry*. 2006; 60: 360–364
- **Monfort JC , Lezy AM , Papin A , Tezenas du Montcel S .** Psychogeriatric Inventory of Disconcerting Symptoms and Syndromes (PGI-DSS): validity and reliability of a new brief scale compared to the Neuropsychiatric Inventory for Nursing Homes (NPI-NH). *Int Psychogeriatr.*, 2020 Sep;32(9):1085–1095.
- **Miller, D. S., Robert, P., Ereshefsky, et al.** Diagnostic criteria for apathy in neurocognitive disorders. *Alzheimer's & Dementia*, 2021. 17, 1892–1904.
- **Robert PH, Claret S, Benoit M, Koutaich J, Bertogliati C, Tible O, Caci H, Borg M, Brocker P, Bedoucha P.** The Apathy Inventory : assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease Parkinson's disease and Mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17 : 1099 – 1105, 2002



TRAITEMENT NON PHARMACOLOGIQUE

A. PAR APPROCHE ET/OU INTERVENTION

Coordonnatrice du groupe de travail (GT) : Mme VAILLANT-CISZEWICZ Anne-Julie (psychologue, CHU de Nice)

Participants du GT : Mme CUNI Alice (psychologue, CHU de Nice), Mme LANTERMINO Laura (psychologue, CHU de Nice), Mme QUIN Cassandra (psychologue, CHU de Nice), M Jean-Bernard MABIRE (psychologue Fondation Médéric Alzheimer, Paris), Mme FERNANDEZ Marine (psychomotricienne, CH Niort), Mr ASSEMAT Eric (gériatre, CHI Manosque), Mr GERAIN Pierre (psychologue, Université de Lille), Mr RABIAN Kévin (Responsable études et recherche, France Alzheimer, Paris), Mme GOUBAN-JOLLIT (psychologue, CH Niort)

Participants relecteurs du GT : Mme RAMEZ Stéphanie (psychologue, Hôpital Le Vésinet), Mme THOMAS Stéphanie (Gériatre, CHU Montpellier), Mme FERNANDEZ Marine (psychomotricienne, CH Niort), Mr ASSEMAT Eric (gériatre CH Manosque), Mme KHALANSKI Anne (orthophoniste, Hôpital Le Vésinet), Mme FEBVRE Marine (ergothérapeute, CHU Lyon), Mme LESNIEWSKA Henryka (Psychologue, Paris), Mme MAJCHRZAK Gaele (psychologue, CH Lille), Mme DELHOMMEAU Marion (psychologue, hôpital Le Vésinet)

Relecteur externe : Kevin Charras, neuropsychologue, CHU Rennes

a) Le contexte des recommandations sur les interventions efficaces pour réduire les SPC

Ces recommandations portent sur les troubles psychologiques et comportementaux (SPC) des personnes avec des maladies neurocognitives. Le groupe de travail a souhaité rédiger une revue de la littérature structurée sur le modèle PRISMA et intégrer ces recommandations de bonnes pratiques selon le niveau de preuve des interventions non médicamenteuses (INM).

Les interventions non médicamenteuses sont recommandées en première intention pour le traitement des SPC et sont préconisées par toutes les recommandations internationales et nationales sur la base de leurs preuves scientifiques.

b) Les destinataires

Toutes personnes accompagnant dans un contexte professionnel ou familial des personnes âgées présentant une maladie neurocognitive et des SPC.

c) Les objectifs

Lister l'ensemble des INM décrites dans la littérature¹ comme efficace pour réduire les SPC dans les maladies neurocognitives. Il s'agit de fournir aux professionnels notamment de la gériatrie, de la neurologie et de la psychiatrie, comme aux étudiants en santé et aux aidants un guide pour la mise en place des INM. Les données de la littérature ainsi que l'expertise clinique des participants du GT ont permis d'élaborer ces recommandations.

d) Messages clés

- Il est indispensable de définir l'INM utilisée, le contexte dans lequel cette dernière est effectuée ainsi que ses objectifs. L'efficacité clinique de l'INM doit être évaluée à domicile comme en institution. Elle doit être personnalisée en fonction de l'histoire de vie, des préférences, des aspirations et des habiletés de la personne qui présente des troubles neurocognitifs.
- Les intervenants professionnels doivent être formés à la réalisation des INM et à la compréhension des SPC. Les aidants doivent être accompagnés dans le cadre de sessions de psychoéducation intégrant les stratégies non médicamenteuses.

1 - À ce jour (2023-2024) la littérature concernant les INM demeure très hétérogène selon les articles scientifiques utilisés pour l'élaboration de ces recommandations.

- Une enquête étiologique autour du trouble du comportement ciblé doit être effectuée selon les critères de la HAS avant la mise en place d'une l'INM.
- Il est indispensable d'adapter l'environnement architectural, communicationnel et social du patient avant de mettre en place une INM.
- Privilégier un regard pluridisciplinaire.
- La recherche de consentement doit être systématisée avant la mise en place des INM quel que soit le stade de la maladie.
- Adapter l'INM en fonction du stade de la pathologie est nécessaire.
- Valoriser le financement des INM comme des actes de soins non médicamenteux dans le cadre de l'exercice professionnel.

1. Définition de l'intervention non médicamenteuse (INM) dans le champ des maladies neurocognitives

- Selon la HAS² (2018) il s'agit « d'interventions sur la qualité de vie, sur le langage (orthophonie), sur la cognition (stimulation cognitive, revalidation cognitive), sur la stimulation sensorielle, sur l'activité motrice, sur les activités occupationnelles. ».
- Les INM regroupent des interventions thérapeutiques et ou ludiques (occupationnelles), des interventions centrées sur la communication, l'architecture et l'organisation des soins.
- Les INM (stimulation cognitive, thérapie par la réminiscence, musicothérapie...) sont des outils à différencier des disciplines (psychologie, médecine, ergothérapie, psychomotricité...) qui les mettent en œuvre.

Selon la définition de la Non-Pharmacological Intervention Society (NPI-S, 2003), une INM est une méthode de santé référencée, efficace, non invasive, personnalisée et encadrée par un(e) professionnel(le) qualifié(e). (Source : site internet NPI-S)

2. Les INM à niveau de preuve selon la littérature scientifique

Afin d'actualiser les dernières recommandations, le groupe de travail a défini une temporalité pour la recherche littérature entre 2009 et 2022. Une base de données de 2400 articles a été constituée (voir *diagramme de flux, PRISMA, en annexe*). Les INM prises en compte par le groupe de travail³, et les plus étudiées et utilisées dans le champ des maladies neurocognitives sont :

- La thérapie par la réminiscence
- La musicothérapie
- La thérapie assistée par l'animal (TAA)
- L'art-thérapie
- L'activité physique adaptée (APA)
- **Les approches multi domaines** : ces approches visent à prévenir ou réduire les SPC en adoptant une approche globale qui prend en compte différents aspects de la vie d'une personne. Ces approches intègrent des interventions variées telle que la stimulation cognitive, l'exercice physique, l'horti-thérapie ou encore la gestion des émotions. L'objectif est d'améliorer la qualité de vie en abordant simultanément plusieurs domaines et différentes INM.
- Les interventions multi-sensorielles
- **Les interventions occupationnelles** : il s'agit d'interventions occupationnelles proposées selon les centres d'intérêt et les habiletés de la personne, fondées sur le « savoir être et savoir-faire » des professionnels. Ces interventions se réfèrent à toute forme d'activité participative permettant à la personne de prendre soin d'elle-même et des autres pour promouvoir le bien-être. Elles se traduisent par la participation aux activités de la vie quotidienne, aux activités associatives et culturelles, ou encore à la vie de la collectivité. Plusieurs expérimentations (repas partagé, accompagnement de nuit, non-port de la blouse...) témoignent de leur impact sur le pouvoir d'agir et l'apaisement apporté à des personnes vivant avec une maladie neurocognitive.

2 – Haute Autorité de Santé (2018). 3 – Le GT a fait le choix de retenir les INM décrites dans ce dossier qui montre un intérêt scientifique faible à élevé et un intérêt dans la pratique clinique pour les personnes âgées MAMA.

- **Les thérapies numériques et digitales** : il s'agit de l'utilisation d'outils numériques à des fins thérapeutiques.
- **Les thérapies alternatives et/ou complémentaires** : il s'agit d'approches dites non conventionnelles comme l'acupuncture ou l'acupressing qui sont utilisées en complément des traitements médicaux traditionnels. Ces approches visent à améliorer le bien-être, la qualité de vie et diminuer l'anxiété bien que leur efficacité puisse varier d'une personne à l'autre. Elles doivent être implémentées en collaboration avec des professionnels de la santé.
- Les approches de sensibilisation, formation et d'éducation

Parmi ces INM, celles qui ont démontrées le niveau de preuve⁴ le plus élevé sont :

- La musicothérapie
- L'activité physique adaptée (APA)
- Les interventions de sensibilisation, de formation ou d'éducation

En revanche, un faible niveau de preuve est mis en avant pour :

- La thérapie assistée par l'animal (TAA)
- Les interventions occupationnelles
- L'art-thérapie

Les autres interventions ont montré une efficacité modérée ou une absence de preuve. **Toutefois, même si une approche ne montre pas une preuve scientifique de son intérêt, elle peut être intéressante dans la pratique clinique.** Pour chaque INM décrite, nous avons choisi de faire appel à un avis du groupe de travail afin de permettre de croiser les regards entre les preuves issues de la littérature scientifique et la pratique clinique des professionnels.

3. Présentations des INM à niveau de preuve et recommandations à destination des professionnels et des aidants

L'ensemble des INM est abordé en détail dans le document de synthèse des recommandations (tableau 2, page 14-15). Nous aborderons uniquement les INM avec un bon niveau de preuve dans cette section.

a) Les interventions basées sur la musique (musicothérapie)

Définition :

La musicothérapie se base sur les attributs de la musique (tempo, rythme etc.) comme médiation thérapeutique dans diverses indications comme la réduction de l'anxiété. Il existe plusieurs types d'interventions par la musique. Par exemple, la modalité « active » permet de jouer d'un instrument pour profiter de ses bénéfices. Les participants peuvent aussi être encouragés à participer à des improvisations musicales lors d'activités physiques adaptées (danse) ou d'ateliers de chant. La musique ainsi que ses vertus thérapeutiques peuvent également être utilisées pendant d'autres activités telles que les repas (stimulation de l'appétit ou diminution d'un SPC), dans le cadre d'un programme artistique ou d'autres interventions non médicamenteuses, psychosociales et environnementales. La modalité dite « réceptive » ou « passive » permet au participant d'apprécier les qualités de la musique et de profiter de ses bénéfices par son écoute. Les interventions peuvent se limiter à une écoute de chants ou de morceaux musicaux, qu'ils soient joués en direct par le thérapeute ou diffusés par enregistrement. Ces INM peuvent facilement se réaliser à domicile ou en institution.

Grand(s) principe(s) de l'intervention et protocoles :

Les séances sont réalisées en individuel ou en groupe selon des indications thérapeutiques ciblées (anxiété, dépression, agitation, apathie). Les séances sont évaluées avant, pendant et après l'intervention. En groupe, il peut s'agir de l'écoute d'un instrument, d'une voix, ou de la pratique d'un instrument.

4 - Les niveaux de preuve sont établis par les experts du GT en fonction des critères A, B, C de l'HAS

Exemple de déroulement d'un protocole de musicothérapie active:

→ conduit par 2 musicothérapeutes (Gómez Gallego et al., 2017⁵)

- **Étape 1 :** Musique de bienvenue (présentation des participants).
- **Étape 2 :** Accompagnement rythmique (taper le rythme avec les mains, jouer d'un instrument),
- **Étape 3 :** Mouvements adaptés à la musique (bras, jambes, danse avec des objets),
- **Étape 4 :** Deviner certaines musiques,
- **Étape 5 :** Musique de fin avec possibilité d'individualisation des morceaux choisis.

D'autres études (Arroyo Anllo et al., 2013)⁶ évoquent un protocole similaire avec les aidants. Les séances sont réalisées à domicile dans une pièce au calme et avec des écouteurs. Des musiques personnalisées et non personnalisées ont pu être utilisées. Guetin et al., (2009)⁷ proposent aux professionnels/ aidants d'installer le proche seul sous surveillance et dans un lieu qui ne présente pas de risque. L'écoute personnalisée se fait avec des écouteurs et ou des casques en EHPAD. Les musiques choisies sont personnalisées.

Population cible :

maladie d'Alzheimer, troubles cognitif d'origine vasculaire, maladie à corps de Lewy, dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT).

Du stade débutant aux stades les plus avancés de la maladie.

Domicile et institution.

Conclusions et recommandations :

Une méta-analyse de 12 études (n=658) atteste de l'efficacité des interventions musicales (active versus passive) sur l'indication comportementale d'agitation des patients avec pathologies neurocognitives inclus (Pedersen et al., 2017)⁸. Les interventions actives et passives ont produit des tailles d'effet presque identiques. Zhang et al. (2017)⁹ suggèrent que la musicothérapie est associée à une amélioration des comportements perturbateurs et du fonctionnement cognitif.

Les recommandations pour la musicothérapie :

- Intervention recommandée pour réduire les SPC (dépression, anxiété, symptômes d'agitation et apathie).
- Formation en musicothérapie fortement conseillée.
- Personnaliser l'intervention en utilisant des répertoires musicaux connus et appréciés par les participants.
- Spécificité de l'intervention musicale active à visée thérapeutique : favoriser l'autonomie décisionnelle des participants concernant leur participation à l'INM (ne pas imposer de chanter par exemple).

5 – Gómez Gallego M, Gómez García J. Music therapy and Alzheimer's disease: Cognitive, psychological, and behavioural effects. *Neurologia*. 2017 Jun;32(5):300–308. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2015.12.003. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26896913. 6 – Gómez Gallego M, Gómez García J. Music therapy and Alzheimer's disease: Cognitive, psychological, and behavioural effects. *Neurologia*. 2017 Jun;32(5):300–308. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2015.12.003. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26896913. 6 – Arroyo-Anllo EM, Díaz JP, Gil R. Familiar music as an enhancer of self-consciousness in patients with Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*. 2013;2013:752965. doi: 10.1155/2013/752965. Epub 2013 Sep 11. PMID: 24106716; PMCID: PMC3784147. 7 – S. Guetin, F. Portet, M.-C. Picot, C. Defez, C. Pose, J.-P. Blayac, J. Touchon, Intérêts de la musicothérapie sur l'anxiété, la dépression des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et sur la charge ressentie par l'accompagnant principal (étude de faisabilité), Volume 1576, Issue 1, 02/2007, Pages 1–100, ISSN 0013–7006, <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2007.10.009>. 8 – Pedersen SKA, Andersen PN, Lugo RG, Andreassen M, Sütterlin S. Effects of Music on Agitation in Dementia: A Meta-Analysis. *Front Psychol*. 2017 May 16;8:742. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00742. PMID: 28559865; PMCID: PMC5432607. 9 – Zhang Y, Cai J, An L, Hui F, Ren T, Ma H, Zhao Q. Does music therapy enhance behavioral and cognitive function in elderly dementia patients? A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2017 May;35:1–11. doi: 10.1016/j.arr.2016.12.003. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28025173.

b) L'activité physique adaptée (APA)

Définition :

L'activité physique adaptée aussi appelée APA doit être adaptée aux ressources fonctionnelles d'un individu. Elle peut être utilisée en prévention ou en activité de soin, en réadaptation par exemple. Elle est régie par un décret (décembre 2016 du ministère de la santé) qui la décrit comme : « *la pratique dans un contexte d'activité du quotidien, de loisir, de sport ou d'exercices programmés, des mouvements corporels produits par les muscles squelettiques, basée sur les aptitudes et les motivations des personnes ayant des besoins spécifiques qui les empêchent de pratiquer dans des conditions ordinaires* ». L'APA cible différentes fonctions comme par exemple l'endurance, l'équilibre ou la force/résistance. Elle est systématiquement mise en place par un professionnel certifié APA et suivra des objectifs thérapeutiques précis de prévention ou de thérapie selon les besoins des participants.

Grand(s) principe(s) de l'intervention et protocoles :

L'intervention peut se baser sur des exercices de résistance physique, de renforcement musculaire, d'équilibre ou d'aérobic. Elle contient souvent une partie d'échauffement puis d'exercices. Elle s'adapte aux aptitudes de l'individu et elle est souvent dispensée en groupe ce qui favorise également le lien et la cohésion sociale.

Population cible :

- Pathologies neurocognitives, troubles cognitifs d'origine vasculaire, maladie à corps de Lewy, DLFT.
- Stade léger à modéré de la maladie.
- Domicile et institution.

Conclusions et recommandations :

Le niveau de preuve des études est élevé concernant la réduction des SPC (agitation, apathie) l'amélioration et le maintien de l'état de santé global du patient. Dans le panel des exercices utilisés en APA on retrouve un effet supérieur des exercices de résistance (contraction musculaire) en comparaison à d'autres modalités (stimulation cognitive). Les programmes d'APA basés sur les exercices de résistance montrent également une amélioration des fonctions exécutives pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et maladie à corps de Lewy. Les études montrent une diminution des SPC sur le NPI mais peu de changement sur la dépression avec les programmes d'APA. Les exercices centrés sur l'aérobic semblent montrer une efficacité supérieure sur l'humeur (dépression). **La marche est une intervention simple qui semble être la plus utilisée avec les personnes qui présentent des maladies neurocognitives et aussi les plus âgées.** Il est intéressant de noter que des programmes au domicile ou en établissement peuvent être proposés en combinant l'activité physique et cognitive (Computerized Cognitive Training).

Les recommandations pour l'activité physique adaptée:

- Formation spécifique exigée, les ateliers APA doivent être réalisés par un professionnel certifié en APA quel que soit le lieu d'exercice (domicile, EHPAD, accueil de jour etc.).
- Obtenir un avis médical avant la participation aux ateliers ainsi qu'un suivi de l'évolution de l'état de santé.
- L'APA aide au maintien de l'autonomie fonctionnelle et des capacités cognitives, le groupe de travail recommande sa mise en place dans une visée préventive pour les personnes âgées.

c) Les interventions de sensibilisation, de formation et d'éducation thérapeutique

Définition :

Ces interventions sont ciblées sur des actions de sensibilisation, d'information ou de formation à destination des aidants naturels ou des soignants. Elles peuvent impacter les SPC, la qualité de vie, la dépression etc. La formation des professionnels (en particulier d'EHPAD et du domicile) et des proches aidants reste **la mesure bénéficiant d'un niveau de preuve scientifique le plus élevé pour l'accompagnement des personnes vivant avec une maladie neurocognitive et la gestion des SPC** (supérieur aux INM proprement dites et des traitements pharmacologiques de type psychotropes ; Brodaty et al., 2012 ; Livingston et al., 2014 ; Kales et al.2019 ; Gitlin et al., 2018).

Cette formation regroupe :

- L'apprentissage d'attitudes de communication et d'attitudes de soins pour améliorer la communication avec la personne et son entourage,
- L'apprentissage des techniques de résolution de problèmes liés à l'identification des facteurs modifiables provoquant des SPC,
- La compréhension des troubles cognitifs, psychologiques et comportementaux,
- Les activités relationnelles/occupationnelles selon les centres d'intérêt et les habiletés des personnes vivant avec une maladie neurocognitive.

La formation au « savoir être et savoir-faire » est donc un axe fondamental du prendre-soin dans cette maladie (HAS 2009).

Grand(s) principe(s) de l'intervention et protocoles :

Les protocoles ne sont pas systématiquement décrits dans la littérature. Les différentes actions de sensibilisation/information et/ou de formation peuvent se centrer sur le développement de connaissances et de compétences dans le soin et l'accompagnement de personnes ayant des troubles neurocognitifs. Il peut s'agir par exemple de protocoles de formation centrés sur la personne (person centered care).

Certains autres protocoles issus des thérapies cognitivo-comportementales (TCC)¹⁰ peuvent être centrés sur des sessions de psychoéducation avec l'aidant ou le soignant voire la dyade aidant/patient.

Population cible :

- maladie d'Alzheimer et toutes les maladies neurocognitives (troubles cognitifs d'origine vasculaire, mixte, maladie à corps de Lewy, DLFT) à tous les stades de la maladie
- Domicile ou institution
- Actions ciblées sur les aidants ou les professionnels de la santé et autres professionnels.

Conclusions et recommandations :

Les interventions d'information et de formation des soignants/aidants sont indispensables à la réduction des SPC en institution comme au domicile.

Ces actions ont un double objectif : réduire le spectre des SPC des patients, améliorer leur qualité de vie, et pour les soignants réduire le stress et le burnout au travail. En ce qui concerne les aidants, les formations leur permettent d'acquérir de nouvelles connaissances et compétences tout en réduisant le risque d'épuisement physique et psychologique.

Les recommandations pour la sensibilisation, la formation et l'éducation:

- Augmenter le nombre d'actions ciblées sur la sensibilisation, l'information et la formation des équipes soignantes/aidants sur l'identification et évaluation des SPC (méthode DICE 2014) enquête étiologique centrée sur la personne débouchant sur un plan de soin), [voir chapitre « Approche DICE »](#).
- Personnaliser les interventions de formation et de sensibilisation permet une réduction plus importante des troubles en comparaison avec une approche de formation dite "standard".

¹⁰ – Les psychothérapies à niveaux de preuves ne sont pas développées dans ce travail de recherche bibliographique, même si les TCC sont souvent très utiles à une meilleure compréhension des SPC. Les TCC sont également utilisés avec différentes techniques dans les approches de formation et de sensibilisation.

Tableau 1. Synthèse des recommandations de bonnes pratiques nationales et internationales.

AUTEURS	TITRE	ANNÉE
ANAES (1)	Prise en charge non médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer et des troubles apparentés	2003
Indian Psychiatry Society (IPS)	Clinical Practice Guidelines for management of dementia	2007
HAS (2)	Diagnostic et prise en charge de la MA et des maladies apparentées	2008
HAS	MA et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs /SFGG	2009
HAS	Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation /SFGG	2009
HAS	MA et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge	2011
HAS	MA et autres démences	2012
Fédération Nationale des CMRR (3)	Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des pathologies apparentées - recommandations	2012
Dementia Collaborative Research Centers	Behavior Management : A guide to good practice : managing behavioral and psychological symptoms of dementia	2012
Quatrième conférence consensuelle sur le diagnostic et le traitement de la démence	Recommandations canadiennes pour les médecins de famille	2014
International Psychogeriatrics Association	IPA complete guides to behavioral and psychological symptoms	2015
National Health and Medical Research Council (NHMRC) and Cognitive Decline Partnership Center	Recommendations : Clinical Practice Guidelines and Principles of care for people with dementia	2016
OMS (4)	Projet de plan mondial d'action de santé public contre la démence	2017
ANESM (5)	Analyse de la littérature Nationale et Internationale portant sur l'accueil et l'accompagnement des personnes atteintes d'une maladie neurodégénérative en PASA et UHR	2017

AUTEURS	TITRE	ANNÉE
HAS	Parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la MA ou à une maladie apparentée	2018
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	Dementia : assessment, management and support for people living with dementia and their carers	2018
HAS	Parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la MA ou à une maladie apparentée	2018
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	Dementia : assessment, management and support for people living with dementia and their carers	2018
Alzheimer's Association	Dementia Care Practice Recommendations	2018
NHS Oxford Health	Guidelines for the management of Behavioral and Psychological Symptoms of Delentai (BPD)	2019

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

https://fr.wikipedia.org/wiki/Agence_nationale_d%27accr%C3%A9ditation_et_d%27%C3%A9valuation_en_sant%C3%A9

2. Haute Autorité de Santé <https://www.has-sante.fr/>

3. Centre Mémoire de Ressources et de Recherche

4. Organisation Mondiale de la Santé

5. Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux <http://www.anesm.sante.gouv.fr/index.html>

5. Les recommandations générales pour les INM : avis d'experts

Malgré la pluralité des interventions/approches répertoriées dans la littérature scientifique, des éléments communs ont pu être dégagés concernant les INM. Il existe une très grande variabilité d'une étude à une autre. Dans un premier temps, les recommandations générales seront décrites. Puis, dans un second temps, nous aborderons de manière détaillée les recommandations spécifiques à chaque INM.

a) Définir et évaluer les indications thérapeutiques des INM

Du fait de la variabilité d'expression des troubles, influencée par l'environnement et les caractéristiques intrinsèques de chaque individu, il est indispensable de mener une enquête étiologique sur la survenue des SPC. Pour ce faire, la méthode Describe Investigate Create Evaluate (DICE) peut être utile. Cette méthode propose différentes étapes pour identifier et répondre de manière adaptée aux SPC (Kales et al., 2014¹¹). [Voir chapitre « Approche DICE](#).

En institution : la réévaluation régulière des SPC et de l'intérêt des INM à l'aide d'un outil validé scientifiquement (NPI-ES¹²) est également recommandée. Les réunions institutionnelles de type « staff médical » ou « transmissions d'équipe » doivent permettre d'instaurer ces temps d'échange. À l'issue de cette étape, les objectifs thérapeutiques définis dans le cadre du Projet d'Accompagnement Personnalisé (PAP¹³) en EHPAD/USLD devront être tracés pour permettre le suivi de l'évolution des SPC ainsi que le suivi des INM réalisées. Dans les autres services, le dossier de soin de la personne devrait contenir l'ensemble de ces indications.

À domicile : un cahier de liaison peut être mis en place afin de tracer l'évolution des SPC. Le médecin généraliste peut être référent du parcours SPC du patient.

Indépendamment du contexte (institution ou domicile), il est indispensable que l'INM soit définie, son protocole rédigé, tracé et réévalué afin d'en mesurer son efficacité pour le SPC ciblé. L'INM devra être adaptée au patient si nécessaire.

Les indications thérapeutiques devront comprendre les SPC ciblés, le profil des participants récepteurs, les contraindications, la posologie (fréquence de l'intervention par jour, semaine ou mois, période de temps pendant laquelle l'INM doit être dispensée, durée des séances), le cadre de l'intervention, le déroulement type de l'intervention.

b) Former les intervenants

Les différents articles scientifiques référencés pour cette revue de la littérature mettent en évidence la nécessité d'une formation à destination des aidants, professionnels de santé, paramédicaux, psychologues, animateurs et bénévoles concernant les SPC dans les maladies neurocognitives. La formation devra impérativement aborder les INM avec les notions de repérage et de prise en charge/accompagnement des SPC (outils de communication¹⁴, architecture, relation de soin etc.). Il est important de souligner que certaines INM requièrent une formation spécifique (ces dernières seront détaillées dans chaque chapitre des recommandations) permettant leur réalisation en institution tout comme au domicile des personnes ayant des troubles neurocognitifs.

c) Protocoliser et évaluer les interventions

Toute intervention à domicile ou en institution nécessite l'élaboration d'un protocole où figure la posologie (fréquence, période et durée) de l'intervention. La méthodologie devra être détaillée et cibler des outils validés scientifiquement pour évaluer les effets attendus sur les SPC (NPI ou CMAI¹⁵ par exemple). Les intervenants peuvent se référer à des protocoles existants (définis avec un bon niveau de preuve selon les grades de la Haute Autorité de Santé) dans la littérature. Ces protocoles doivent être reproductibles et s'adapter aux besoins de la personne et de son entourage.

d) Adapter l'environnement à domicile et en Établissement Médicosocial comme au domicile

Il est recommandé de prendre en compte l'environnement global de la personne (social, relationnel, architectural, sensoriel etc.) avant la mise en place de toute INM. L'environnement devra être le plus sécurisant possible : choisir un lieu adapté à l'intervention, adopter une attitude bienveillante et empathique, limiter la saturation des informations sensorielles (odeurs, bruits, lumières, couleurs etc.).

11 - Kales, H. C., Gitlin, L. N., Lyketsos, C. G., & Detroit Expert Panel on the Assessment and Management of the Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. (2014). Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(4), 762-769. 12 - Inventaire neuropsychiatrique version équipe soignante. 13 - Le PAP en EHPAD/USLD est réalisé à l'entrée en institution du résident et doit être réévalué chaque année. 14 - Annexe 1. 15 - Outil d'évaluation des comportements agités (inventaire d'agitation de Cohen-Mansfield).

e) Entrer en relation de façon adaptée et favoriser les échanges

Il est recommandé d'utiliser un niveau de communication adapté sur le plan verbal, para-verbal et non-verbal aux capacités de la personne ([Voir Annexe 1, communication](#)). Il est nécessaire avant et pendant chaque INM d'accorder à toute personne présentant des troubles neurocognitifs des temps d'écoute et d'échange afin de prévenir les SPC, les gérer, et maintenir un sentiment d'existence et d'identité personnelle.

f) Inviter les soignants et les aidants à participer aux INM

Afin d'améliorer la relation soignant/soigné ou aidant/aidé et pour renforcer les interactions sociales, il est recommandé d'inviter les soignants et les aidants à participer à la réalisation de l'INM de manière active ou passive (observation lors des sessions INM par exemple).

g) Rechercher le consentement

Quel que soit le contexte et indépendamment du stade de la maladie, l'accord/le consentement ou l'assentiment de la personne doit être systématiquement recherché (langage verbal/non verbal) pour la participation aux INM.

h) Adapter l'INM en fonction du stade de la pathologie

Comme mentionné au sein de la première recommandation, la nature et la fréquence des SPC doivent être évaluées en équipe pluridisciplinaire. Il est également recommandé d'adapter les INM en fonction des ressources de la personne (cognitives, émotionnelles, fonctionnelles etc.).

i) Personnaliser l'INM

La littérature rapporte que les INM sont plus efficaces lorsqu'elles sont personnalisées. Il est recommandé de construire le protocole de l'INM en fonction de l'histoire de vie, des préférences, des centres d'intérêts et des habiletés de chacun. Certains programmes d'interventions personnalisées (Tailored Activity Program) reposent sur les habitudes de la vie quotidienne de la personne (pliage de linge, dressage de la table, cuisine etc.). Il est indispensable que l'ensemble des intervenants (domicile et institution) réalise une anamnèse approfondie avec la personne âgée et son entourage. Cette anamnèse devra permettre de recueillir le maximum d'informations concernant l'histoire de vie et les caractéristiques de la personne (traits de personnalités, habitudes, hobbies etc.). Personnaliser les INM amène le professionnel à réaliser une prise en soin globale et intégrative.

j) Adapter la durée et la fréquence (posologie)

Il est recommandé de conduire au moins une fois par semaine une INM pour en mesurer l'efficacité. La littérature tend à montrer qu'une fréquence d'au moins deux fois par semaine est plus susceptible de produire des effets. Après les six semaines une réévaluation du ou des SPC doit être réalisée (choix de poursuite, d'arrêt ou de modification de l'INM). L'INM doit durer entre 30 minutes et 60 minutes (prévoir un temps d'installation, d'accueil du ou des participants ainsi qu'un temps dédié aux feed-back du/des participants).

k) Ritualiser les interventions

Au début de chaque séance INM, un rituel doit être aménagé. Ce dernier devra permettre d'orienter le ou les participant(s) dans le temps et l'espace (rappel de la date du jour, de la saison en cours, du lieu, de l'INM et présentation des participants). Également afin de prolonger les effets de l'INM, il est recommandé de mettre en place un rituel de fin (date de prochaine séance, rappel du lieu, feedback du ressenti, exercice de relaxation/respiration etc.)

l) Limites des interventions

Il est de la responsabilité du ou des intervenants d'arrêter l'INM lorsqu'ils observent que celle-ci ne produit pas les effets escomptés et dans l'ordre du possible de réorienter vers un autre type d'intervention ou un autre professionnel.

Le présent travail et le tableau 2 en annexe reprend la forme et le contenu du guide des interventions non médicamenteuses de la Fondation Médéric Alzheimer (2024).

Le guide et les fiches pratiques sont disponibles gratuitement :

- en version papier auprès de la Fondation Médéric Alzheimer, Hélène Méjean, Directrice de la Communication : mejean@med-alz.org
- téléchargeables sur : <https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/guide-pratique-interventions-nonmedicamenteuses>

Tableau 2. Synthèse des recommandations du groupe de travail

Nom de l'INM (Niveau de preuve)**	Indications thérapeutiques ciblées par l'INM	Stade de la maladie*	Outils d'évaluation conseillés*	Nombre de séances conseillées*
La thérapie assistée par l'animal (TAA) (+)	SPC + Dépression/anxiété QoL Cognition/Langage	1-3	NPI GDS15/HAD/Cornel EQPVA B2C/DO80	5 à 6 semaines Séances Hebdo/bihebdo
La musicothérapie (+++)	SPC + Dépression/anxiété QoL/BE	1-3	NPI GDS15/HAD/Cornel EQPVA	5 à 6 semaines Séances Hebdo/bihebdo
La thérapie par la réminiscence (++)	Dépression QoL SPC +/- Cognition	1,2	GDS15 EQPVA NPI B2C	5 à 6 semaines Séances Hebdo/bihebdo
L'art-thérapie (+)	SPC+/-Dépression/ anxiété Apathie QoL Cognition	1,2	NPI/CMAI GDS15/HAD/Cornel IA QoL-AD MMSE	5 à 10 semaines Séances hebdo
Les interventions multi-sensorielles (+/++)	SPC+/- Dépression/anxiété Apathie QoL	1-3	NPI/CMAI GDS/Cornel IA QoL-AD	16 semaines Séances Hebdo/bihebdo
L'activité physique adaptée (APA) (+++)	SPC+/- Autonomie Cognition	1,2	NPI/CMAI ADL MMSE/MOCA	3 à 12 semaines Séances hebdo
Les thérapies numériques/digitales /robotiques (+/++)	SPC+/- Dépression/anxiété Apathie Sommeil QoL	1-3	NPI/CMAI GDS/Cornell IA PSQI QoL-AD	1 à 12 semaines (robots) Séances Hebdo/bihebdo
Les approches multi-domaines (++)	SPC + Dépression/anxiété Apathie QoL Cognition AVQ	1-3	NPI GDS/Cornel IA QoL-AD	16 semaines Séances Hebdo/bihebdo
La formation et la psychoéducation (+++)	SPC +/- Dépression QoL QoL soignants	1-3	NPI/CMAI GDS/Cornel QoL-AD MBI	2 semaines à 18 mois 1 séance par semaine
Les interventions occupationnelles (Tailored activity programm) (+)	SPC+/- Dépression/apathie Engagement QoL patients/aidants	1,2	NPI/CMAI Cornel/IA Volitionnal Questionnaire (VQ) QoL-AD	12 à 15 semaines Séances Hebdo/ bihebdo
Les thérapies alternatives ou complémentaires (+/++)	SPC+/- Dépression/anxiété Sommeil	1,2	NPI/CMAI Cornel/HAD PSQI	2 à 8 semaines 2 à 5 fois par semaine

Durée des séances conseillées*	Conseils pratiques et avis des experts*	Intervenant(s) Recommandé(s)	Principales références scientifiques
30 à 60 minutes	Utiliser une grille observation	Psycho Psychomot Ergoth TAA médiateur	[1-2]
30 à 60 minutes	Forme active ou passive selon indications	Psycho MusicoTh	[3-7]
30 à 60 minutes	Anamnèse fouillée Supports adaptés	Psycho	[8]
20 à 60 minutes	Varié les supports	Psycho ArtTh certifié	[9-10]
30 à 60 minutes	Avis médical si hallucinations Pas plus de 3 stimulations sensorielles à la fois	Psycho Ergo Psychomot Formation SPC et Snoezelen recommandée	[11]
45 à 60 minutes	Adapter aux niveaux participants	Moniteur APA	[12-14]
Variable selon le support 30 à 60 minutes	Agitation/dep : favoriser robots animaliers Groupe éthique à mettre en place	Méd, psycho, AMP ASG, ergo, psychomot EPD	[15]
30 à 60 minutes	Utile pour la désinhibition motrice ou verbale	Psycho Ergo Psychomot EPD	[16-17]
Variable 60 minutes en moyenne	Personnaliser les actions de sensibilisation formation Suivre la méthode DICE	EPD Personnel sensibilisé/formé Prestataire Ext	[18-19]
30 à 60 minutes	INM personnalisée Evaluation médicale en amont si TPC Evaluation EPD	Supervision ergothérapeute formée EPD formé TAP	[23-26]
Variable acupuncture accupression	Formation obligatoire Avis médical obligatoire	Personnel médical ou paramédical formé	[20-22]

Légende

Indication(s) thérapeutique(s) :

QoL :	Quality of Life/qualité de vie
Cognition :	Stimulation cognitive
SPC + :	Troubles Psycho-Comportementaux productifs
SPC - :	Troubles Psycho-Comportementaux non productifs
BE :	Bien-Être
AVQ :	Activités de la Vie Quotidienne

Outil(s) d'évaluation :

GDS :	Échelle de dépression gériatrique -Geriatric Depression Scale
EQPVA :	Échelle de Qualité de Vie adaptée aux Personnes Agées
IA :	Inventaire d'Apathie
NPI :	Inventaire neuropsychiatrique- NeuroPsychiatric Inventory -
CMAI :	Inventaire d'agitation de Cohen-Mansfield - Cohen-Mansfield Agitation Inventory
PSQI :	Index de qualité du sommeil de Pittsburgh -Pittsburgh Sleep Quality Index
B2C :	Batterie d'évaluation Cognitive Courte
MMSE :	Score mini mental - Mini Mental State Examination
HAD :	Évaluation de l'anxiété et de la dépression - Hospital Anxiety and Depression
ADL :	Évaluation de l'autonomie pour les actes de la vie quotidienne - Activities of Daily Living
QoL-AD :	Échelle de qualité de vie - maladie d'Alzheimer - Quality Of Life - Alzheimer Disease
MOCA :	Batterie cognitive - Montréal Cognitive Assesment
MBI :	Inventaire de Burnout de Maslach- Maslach Burnout Inventory
DO80 :	Épreuve de dénomination orale d'images

Stade de la maladie :

1 : léger, 2 : modéré, 3 : sévère.

Intervenant(s) :

ArtTh :	art-thérapeute
MusicTh :	musicothérapeute
Psycho :	psychologue
Ergo :	ergothérapeute
Psychomot :	psychomotricien
EPD :	équipe pluridisciplinaire
Med :	médecin
AMP :	aide médico psychologique
ASG :	aide-soignante en gérontologie

Intervention Non Médicamenteuse (INM) :

TAP :	Tailored Activity Program
APA :	Activité Physique Adaptée

Niveau de preuve de l'INM ** :

- + : léger
- ++ : moyen
- +++ : fort

*certaines données du tableau 2 ne sont pas explicitées dans la littérature scientifique. Les recommandations, conseils cliniques et/ou propositions ont été formulées par le groupe de travail et ses experts issus de différentes disciplines du champ de la gériatrie et de la gérontologie.

**Le niveau de preuve des Interventions Non Médicamenteuses (INM) est déterminé en fonction de la revue de littérature PRISMA mené par le groupe de travail et selon les résultats de la littérature scientifique.

Voir annexe bibliographique pour les résultats de la revue PRISMA et les références du tableau

Liste des abréviations

- SPC : Symptômes Psychologiques et Comportementaux
- MA : Maladie d'Alzheimer
- INM : Interventions Non Médicamenteuses
- GT : Groupe de Travail
- HAS : Haute Autorité de Santé
- TAA : Thérapie Assistée par l'Animal
- APA : Activité Physique Adaptée
- EHPAD : Établissement d'Hébergement pour les Personnes Agées Dépendantes
- USLD : Unités de Soins de Longue Durée
- CMAI : Cohen-Mansfield Agitation Inventory
- NPI : Neuro-Psychiatric Inventory/Inventaire Neuropsychiatrique
- ECR : Essai Contrôlé Randomisé
- TCC : Thérapies Cognitives et Comportementales

Annexe 1 – Communication

Techniques de communications avec les personnes présentant des troubles neurocognitifs avant la mise en place d'INM ou d'approches psycho sociales ou thérapeutiques

Ce document se fonde sur les recommandations nationales et internationales citées dans le tableau 1 du document ainsi que sur l'avis des experts du groupe de travail. Il résume et reprend l'ensemble des points indispensables pour créer une relation de soin avec une personne présentant une maladie neurocognitive et ainsi rendre la communication efficiente.

Il est nécessaire de rappeler que sans ces prérequis aucune intervention non médicamenteuses ou actions psycho sociales à visée ludique et/ou thérapeutique n'est possible.

À destination des professionnels du soin :

1. **Créer une relation de soin symétrique et un rapport collaboratif** avec le patient/ résident (toujours prendre en considération les besoins de la personne et son consentement dans les actes de la vie quotidienne et les actes de soins). Même si le patient présente des troubles du langage, il est nécessaire de lui offrir la possibilité de s'exprimer (HAS, 2018).
2. **Éviter la mise en échec** : ne pas demander à la personne ce qu'elle a mangé hier soir, si elle n'est pas en capacité de s'en souvenir car cela peut mettre l'accent sur le déficit de la mémoire épisodique et générer une grande anxiété chez la personne dont vous prenez soin.
3. **Proscrire l'ensemble des comportements et ou attitudes qui augmentent la confusion du patient/ résident.** Éviter de duper les patients/résidents avec divers dispositifs (exemple des poupées d'empathie : elles doivent être utilisées dans un cadre de soin avec un protocole permettant de respecter les principes éthiques fondamentaux.)
4. **Tous professionnels du soin en gériatrie et gérontologie doit savoir prendre du recul vis-à-vis de ses émotions** pour ne pas se laisser **envahir par ces dernières** (*utiliser la technique du petit vélo¹⁶ peut s'avérer utile ou encore d'autres exercices de gestion du stress comme la cohérence cardiaque¹⁷*). Il est humain de ressentir des émotions mais, exprimer sa colère face à un patient/résident n'est pas une attitude professionnelle. D'autres solutions existent !
5. **Les professionnels ne peuvent pas « être en relation » s'ils ne connaissent pas l'histoire de vie des personnes qu'ils accompagnent.** Si ce prérequis est oublié alors une relation de type « objet de soin » risque d'être mise en place. Cette dernière aura des effets néfastes dans l'accompagnement de la personne.
6. **Ne pas infantiliser le patient/résident** ou lui supprimer son autonomie fonctionnelle où décisionnelle et ce dans n'importe quel contexte (consultation de ville, hôpital, EHPAD etc.).
7. **Trouver un équilibre dans la relation de soin**, sans entrer dans la familiarité tout en étant suffisamment proche et empathique pour répondre aux besoins de la personne.
8. **Faire preuve de patience et de tact.** Prenez le temps de « rencontrer » le patient ou le résident. S'asseoir quelques minutes ou s'accroupir (fauteuil roulant) ne prend pas plus de temps. Cela permet par contre de montrer à l'autre que l'on est disponible pour lui et c'est donc la base de la relation de soin.

16 – Techniques utilisées en Thérapie Cognitive et Comportementale qui permet une prise de recul pour observer ses émotions dans le moment présent, celle de la personne face à nous et également de prendre en compte la relation de soin.

17 – Technique de respiration basée sur la variabilité cardiaque qui permet entre autres de mieux gérer son stress

Concernant les aidants :

1. Il est indispensable d'évaluer l'épuisement des aidants à l'aide d'un questionnaire standardisé et validé en langue française lors d'une consultation ou hospitalisation. Il est recommandé d'utiliser le questionnaire du Fardeau de Zarit.
2. En cas d'épuisement de l'aidant voici quelques étapes nécessaires à mettre en place dans la relation de soin :
 - Définir l'épuisement et expliquer le score obtenu à la personne (psychoéducation)
 - Prendre le temps d'accueillir l'émotion de la personne
 - Évaluer le degré de reconnaissance de la personne quant à son épuisement
 - Questionner autour des valeurs de vie
 - Établir une liste personnalisée d'actions à mettre en place pour soulager l'aidant
 - Proposer de revoir la personne à distance, proposer un soutien associatif ou autre selon les besoins exprimés par les aidants
 - Sur le plan psychothérapeutique : les TCC sont conseillées aux aidants qui souhaitent avoir recours à une thérapie, ou tout autre programme de psychoéducation
 - Personnaliser les modules de formations en fonction des besoins des aidants
 - Lorsque cela est possible favoriser le format de groupe (lien social)

Entrer en communication : former les professionnels et les aidants à des gestes simples (HAS, 2018) :

- Toujours s'assurer que la personne nous voit et nous entend bien
- Se placer face à la personne et à sa hauteur
- Ne pas parler en présence de la personne comme si elle n'était pas là
- Prendre le temps de capter son attention, regarder la personne droit dans les yeux et maintenir le contact visuel
- Tenir compte du langage verbal et non verbal du patient
- Parler lentement, faire des phrases courtes et simplifier son message
- Manifester son écoute, utiliser le toucher pour ancrer l'attention
- Adapter son discours à une autre réalité, utiliser l'humour pour convaincre
- Éviter les tâches multiples, ne pas encombrer le champ visuel au moment où l'on parle
- Laisser au patient le temps de formuler sa réponse avant de l'aider
- Valoriser le patient, ne pas insister sur ses erreurs
- Manifester son écoute
- Former l'entourage à une communication adaptée à la maladie
- Pour l'entourage, adapter son langage verbal et non verbal (ton, mimique, regard, gestuelle)
- Écouter même lorsque les mots semblent ne plus rien vouloir dire

B. PAR SPC

Coordonnatrice du groupe de travail (GT) : Lisette Volpe-Gillot (neurologue et gériatre, Hôpital Léopold Bellan, Université Paris Cité, Paris)

Participants du GT : Isabelle Bathellier (gériatre, Centre hospitalier régional d'Orléans), Safina Ghani (neuropsychologue, Hôpital Léopold Bellan, Paris), Elsa Mhanna (neurologue, Hôpital Léopold Bellan, Paris), Jean-Marc Michel (gériatre, Hôpitaux civils de Colmar), Iana Pissareva (gériatre, Hôpital Léopold Bellan, Paris), Olivier Seguret (gériatre, Groupe hospitalier Loos Haubourdin, Lille), Anais Tribouillard (ergothérapeute, Centre hospitalier de Valenciennes)

Relecteur externe : Kevin Charras, neuropsychologue, CHU Rennes

Les recommandations nationales et internationales placent les approches non médicamenteuses en première ligne dans le traitement des symptômes psycho-comportementaux (SPC) des pathologies neuro-cognitives (HAS 2009, 2011, Cohen-Mansfield 2013, ANESM 2016, NICE 2015, 2018) (*voir annexe bibliographique*).

Les recommandations qui suivent se basent sur la revue de bibliographie de 2009 à 2022 (*voir annexe bibliographique*) et l'avis d'experts. Elles visent à préciser ces recommandations en fonction des SPC et en ayant en ligne de mire la mise en œuvre.

De manière générale, la bibliographie se heurte à de nombreux biais : échantillons trop petits, diversité des populations empêchant les comparaisons (intensité de l'atteinte cognitive et/ou nature de la pathologie différente (s), contextes de vie différents...), manque d'uniformité de l'approche non médicamenteuse (nature, modalités d'application, fréquence, durée d'exposition, intensité, etc.) ou disparité dans les outils et les moments d'analyses par rapport au traitement. Et bien sûr, l'effet peut être extrêmement variable d'un patient à l'autre pour différentes raisons, notamment liées aux caractéristiques individuelles des patients, à leur histoire de vie, leur personnalité etc. De fait, les conclusions sur une même thérapeutique et un même SPC peuvent être discordantes. Même les revues de littérature ne donnent pas forcément les mêmes résultats et/ou ne mettent pas l'accent sur les mêmes choses.

Aucune étude singulière ou revue de littérature existante n'a réellement pu prouver d'efficacité avec des preuves fiables dans le cadre d'un symptôme comportemental spécifique en particulier.

Au total, trois types d'approches non médicamenteuses sont recommandées pour la gestion des SPC :

- Les interventions non médicamenteuses proprement dites (INM) ([voir chapitre INM](#))
- Les activités relationnelles/occupationnelles adaptées au patient
- L'adaptation de l'environnement architectural, organisationnel et institutionnel

La formation spécifique des professionnels et proches aidants est au premier plan et celle qui a la preuve scientifique la plus robuste.

- Sur les troubles psycho-comportementaux en général

De manière générale, on peut recommander 2 grands principes :

- L'association de plusieurs méthodes sensorielles, comportementales ou autres,
- Une thérapie adaptée ou personnalisée au patient (TAP), c'est-à-dire adaptée à chacun

Si on considère les approches séparément, de manière générale et constante, **la psycho-éducation (formation) des aidants ou de la dyade aidant-aidé**, avec l'analyse fonctionnelle* et l'entraînement aux techniques de gestion des SPC (savoir-être et savoir-faire), a le niveau de preuves le plus important, qu'elle concerne les aidants familiaux à domicile mais aussi les professionnels notamment en EHPAD ([voir chapitre pour les techniques relationnelles et de savoir être et savoir-faire](#)).

Concrètement, des études ont démontré leur efficacité par la formation des aidants sur les domaines suivants (Brodaty, 2012; Livingston, 2014) :

- comprendre et analyser le SPC pour ensuite identifier les facteurs associés à ces derniers,
- développer des compétences pour mettre en place des stratégies afin de résoudre des problèmes liés aux SPC,
- augmenter l'activité du patient selon les centres d'intérêt et les capacités préservées du patient,
- améliorer la communication avec le patient,
- réduire la complexité environnementale,
- simplifier les tâches quotidiennes des patients.

L'approche DICE (Décrire, Investiguer, Créer, Évaluer en français) propose de schématiser les différentes étapes permettant de décrire et investiguer les causes possibles des symptômes, de préconiser alors une ou des approche(s) et d'évaluer ensuite le résultat de ces actions qu'elles aient pour cible, le patient, l'aidant et/ou l'environnement ([voir chapitre DICE](#)).

Après la psycho-éducation, **la musicothérapie** recueille le plus d'études positives et semble avoir plus d'effet que d'autres interventions non médicamenteuses même si le niveau de preuve reste bas pour certains auteurs. Il n'y a pas de différences d'efficacité claire entre la forme active et passive, avec des résultats discordants. Par contre, le cadre et la formation des thérapeutes, l'adaptation à la population, jouent un rôle important (voir tableau INM). De manière générale, cette intervention non médicamenteuse est donc recommandée, et l'analyse par SPC montre que cette INM reste le plus souvent au cœur des recommandations.

La stimulation multi-sensorielle peut également être recommandée notamment sur les troubles neuro-cognitifs majeurs modérés à sévères, surtout en EHPAD (procédure simple et peu invasive).

Note

*Selon Willaye et Magerotte, l'analyse fonctionnelle du comportement vise à « mettre en évidence les fonctions des comportements problématiques ou symptomatiques ainsi que l'ensemble des facteurs de l'environnement susceptibles d'influencer l'apparition de ceux-ci (antécédents) ou de les maintenir (conséquences) » Willaye, E. & Magerotte, G. (2008). Evaluation et intervention auprès des comportements-défis – Déficience intellectuelle et/ou autisme. De Boeck

La stimulation cognitive et les thérapies de réminiscence ont globalement un plus faible niveau de preuve sur les SPC en général (par rapport aux autres INM citées) et des résultats souvent faibles. Elles ne seront donc à proposer qu'au cas par cas, et plus souvent pour lutter contre l'anxiété et la dépression.

L'activité physique, quand celle-ci entre dans un cadre d'une intervention individualisée et régulière, sera le plus souvent à recommander en association à d'autres INM et en fonction des symptômes.

Quant à la luminothérapie, elle n'est pas retenue pour les SPC de manière générale, car elle a des effets inconstants et un faible niveau de preuve faible, mais pourra être mise en avant plus spécifiquement sur les troubles du sommeil, l'anxiété et la dépression.

1. Sur l'agitation et l'agressivité

L'agitation est un des SPC où on retrouve le plus d'efficacité en ce qui concerne les interventions non médicamenteuses qui doivent être utilisées en première intention au vu de la balance bénéfices risques par rapport aux traitements médicamenteux.

En première intention est recommandée la formation des équipes et/ou des aidants (psycho-éducation, techniques de gestion du comportement, réunions pour les équipes, techniques de résolution de problèmes en situation concrète pour les aidants) même si les effets seraient inconstants et pas forcément durables, notamment en EHPAD. Une approche combinant formation des soignants, révision des antipsychotiques et thérapies et soins centrés sur la personne, pour le stade modéré à sévère des troubles neurocognitifs majeurs, apparaît efficace.

On retrouve, au premier plan, l'intérêt de la musicothérapie (écoute plutôt passive ou musicothérapie réceptive, musiques préférées, chants...) en première intention, même si cet effet n'est pas systématiquement retrouvé et pas à long terme. On note l'intérêt de réaliser une combinaison de deux ou plusieurs techniques de musicothérapie parmi le chant, l'écoute active, le fait de jouer d'un instrument, l'écriture de chansons ou la lecture des paroles sur l'agitation des patients. Concrètement, pour les patients atteints de maladies neurocognitives à un stade modéré à sévère, la prise en charge groupale au sein d'ateliers de musicothérapie a un impact significativement positif. En début et en fin de séances, les extraits proposés doivent être apaisants, alors qu'en milieu de séance, des musiques ayant un tempo plus élevé et donc plus stimulant peuvent être présentées.

Ensuite, comme dans la revue systématique de 2009 (Kong 2009), **les interventions sensorielles** (aromathérapie, bain thermal, musique calme et massage) sont recommandées sur l'agitation, mais aussi parfois sur l'agressivité. Ainsi sont recommandées **l'aromathérapie associée aux massages, voire l'acupuncture aromatique** notamment sur l'agitation avec un niveau de preuves modéré, même si les effets restent modestes surtout au stade de TNCM sévère (l'aromathérapie est considérée comme une intervention invasive (et pas INM) à tenir comme précaution les possibles allergies et les modalités de prescription). **La « bathing expérience », ou bain thermal**, confirme un effet modéré sur l'agitation et l'agressivité. D'autres INM issues de l'ergothérapie et des sciences occupationnelles telles que les activités de la vie quotidienne (cuisine, jardinage...), ainsi que **la simulation de la présence de familles*** et de manière plus générale, **les actions sur l'environnement** en particulier lorsqu'elles sont combinées à la formation des aidants, montrent également un grand intérêt.

Les activités suivantes ont un faible niveau de preuves dans l'indication agitation/agressivité : la thérapie assistée par l'animal (TAA), l'activité physique, la réminiscence, la stimulation cognitive, la thérapie par les poupées d'empathie ou par les robots sociaux, les activités de type Montessori ** et la réalité virtuelle. Cependant, la TAA, l'activité physique, l'utilisation de poupées empathiques ou robots sociaux ou encore les activités de type Montessori peuvent montrer un intérêt et se justifier par la facilité de mise en œuvre, et selon le contexte, notamment en EHPAD chez des patients ayant des troubles neurocognitifs sévères.

2. Sur l'anxiété et la dépression

Aucune intervention non médicamenteuse seule ne s'est avérée plus efficace que les soins courants (méta analyse Watt 2021) et là encore, on ne peut que recommander une combinaison d'interventions.

D'une manière générale, **la musicothérapie** est recommandée car utilisée avec succès et à moindre coût pour la dépression et l'anxiété. Un effet a été observé dès les cas légers à modérés. Là encore, il est difficile de statuer sur un impact différent entre musicothérapie passive ou active mais une diminution des signes d'anxiété et de dépression a été retrouvée en associant plusieurs techniques de musicothérapie (en individuel, en groupe, écoute active ou réceptive) aussi bien à domicile qu'en institution et quel que soit le stade de sévérité des troubles.

La luminothérapie est préconisée pour la dépression et avec une utilisation de plusieurs semaines. Même si les études varient en fonction de la quantité, de la dose et des moments d'utilisation, on retiendra qu'elle a montré une efficacité en EHPAD après 4 semaines d'intervention sur la dépression et l'anxiété des résidents et sur le NPI en général.

Notes

* La thérapie de présence simulée est un type de traitement qui a été utilisé principalement dans les maisons de retraite. Elle consiste à faire écouter un enregistrement vidéo ou audio personnalisé des membres de la famille à la personne atteinte de démence lorsqu'elle est en état de détresse ou agitée

** Un des objectifs majeurs de la méthode Montessori appliquée aux personnes âgées avec des maladies neuro-cognitives est de leur permettre de retrouver une place et un rôle au sein d'une communauté à laquelle ils peuvent sentir qu'ils appartiennent vraiment, malgré les difficultés cognitives. Cette approche vise, pour ceux notamment vivant en structure d'hébergement, de lutter contre les risques représentés par le sentiment de solitude, d'inutilité, d'impuissance ainsi que par l'ennui.

L'utilisation de **la thérapie de réminiscence** a un niveau de preuve modéré concernant cette indication, de même que la stimulation cognitive. Pour la réminiscence, on insistera sur le fait que la mise en œuvre n'est pas toujours aisée avec la survenue d'effets parfois paradoxaux, qui limite sa généralisation. Concernant la stimulation cognitive, elle peut être proposée à un stade léger à modéré. Pour la stimulation cognitive, on note que **l'art-thérapie** qui y contribue, présente aussi un bénéfice en termes d'amélioration de l'humeur, de confiance et d'estime de soi et donc jugée pertinente dans ce contexte et recommandée notamment dans les stades légers.

La thérapie assistée par l'animal (TAA) semble limiter l'augmentation des symptômes dépressifs à un stade modéré à sévère de démence, même si cela reste controversé. Elle est donc retenue par le groupe d'experts dans ses recommandations.

Même si les effets sont modestes, des études mettent en avant une amélioration des symptômes dépressifs ou anxieux dans les maladies neurocognitives par des **soins infirmiers individualisés, la thérapie comportementale, l'acupuncture, l'acupression, les massages, l'intervention de soins robotisés, l'activité physique, le taï-chi, l'aromathérapie et des interventions multi-domaines**. On retiendra notamment des études récentes avec les poupées empathiques en EHPAD, ou encore les effets positifs des interventions par les robots aux stades sévères dans le cadre d'une vaste revue, mais aussi l'intérêt de l'art-thérapie dans l'amélioration de l'humeur, de l'estime de soi et pour lutter contre l'isolement pour des patients à des stades légers à modérés.

3. Sur l'apathie

Là encore, une approche multimodale individualisée est recommandée.

Les données actuelles permettent de recommander la musicothérapie en première intention et notamment chez les personnes souffrant de troubles cognitifs sévères. Il n'existe cependant pas de consensus sur une durée ou une fréquence de ce traitement. Une prise en charge au long terme semblerait néanmoins plus efficace.

L'activité physique régulière a prouvé son efficacité dans la prise en charge de certains SPC, mais il n'existe pas d'études robustes évaluant l'impact direct de l'activité physique uniquement sur l'apathie. Il est noté cependant un effet positif lorsque l'activité physique est incluse dans une prise en charge individualisée. On remarque aussi une amélioration de la qualité de vie des aidants et un meilleur ressenti des aidants après les séances d'activité physique.

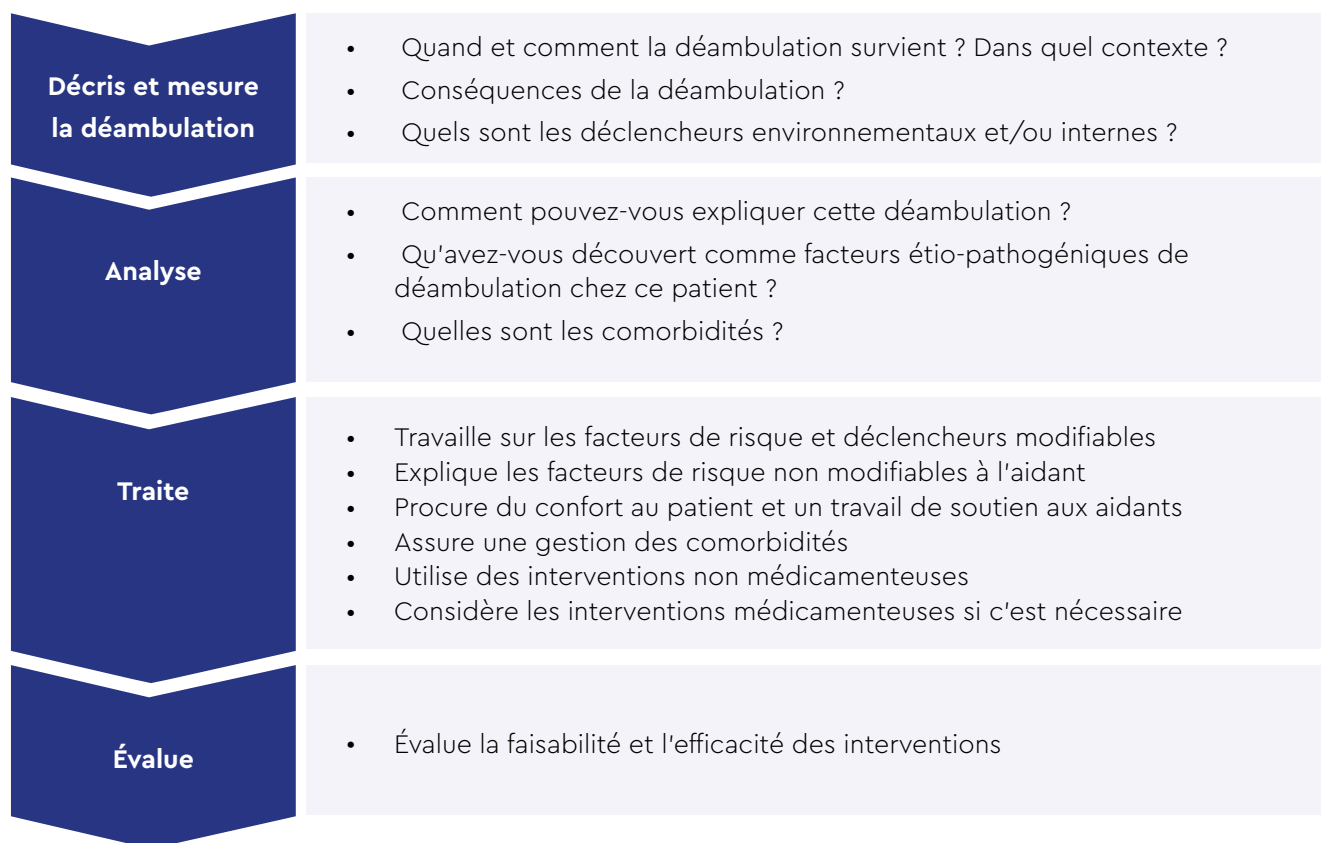
Il n'existe pas d'arguments scientifiques suffisants pour recommander dans l'apathie, **la thérapie assistée par l'animal**, ainsi que la **stimulation cognitive**.

4. Sur la déambulation et comportement moteur aberrant

Il n'y a pas d'études ayant un niveau de preuve suffisant sur le sujet.

Là encore la psychoéducation patient/aidant est la première étape. On peut s'appuyer sur l'approche DATE (décris, analyse, traite, évalue) qui est un autre acronyme, proche du DICE, avec la recherche des facteurs de risque.

DATE ; algorithme interventionnel pour le management de la déambulation dans TNCM



Toutefois, montrent un intérêt : un programme d'activité personnalisée avec des interventions récréatives (musique, marche, exercice physique), une prise en charge individuelle avec des thérapies sensorielles (massage, aromathérapie, stimulation multi-sensorielle), la thérapie assistée par l'animal avec un chien, des actions sur l'environnement, la luminothérapie et la thérapie par les poupées empathiques sur les stades modérés à sévères et notamment en EHPAD.

5. Sur la désinhibition et l'hypersexualité

Il n'existe à ce jour pas d'études à haut niveau de preuve ayant directement ciblé ce type de SPC chez les patients souffrant de troubles neurocognitifs. La prise en charge non pharmacologique a donc peu été abordée. Une revue systématique de 2022 met en avant les modèles du « care » et la psychoéducation, la musicothérapie et l'activité physique. La création d'activités occupationnelles et sociales peut aider.

6. Sur les troubles du sommeil

De manière générale, la qualité méthodologique des études sur la prise en charge non pharmacologique des troubles du sommeil est faible (petite taille des échantillons, peu d'informations sur la modalité des essais, difficultés liées à l'évaluation).

Avant de proposer une thérapie non médicamenteuse, et surtout, avant de débiter un traitement médicamenteux, il semble logique de revoir les règles d'hygiène visant à stabiliser le rythme veille/sommeil, avec notamment **une intervention comportementale** (réduction du temps passé au lit pendant la journée, sieste courte (<30min), activité physique diurne, exposition à la lumière extérieure, routine régulière au coucher, réduction du bruit et de la lumière nocturne, respect des heures de coucher et de lever...).

La luminothérapie est également recommandée avec un bénéfice sur la qualité du sommeil, la durée et le rythme circadien. ([Voir chapitre « troubles du sommeil »](#))

Le Tai chi qigong et surtout, un traitement combiné qui inclut l'activité physique (marche 30min par jour) et l'exposition à la lumière, montrent une réduction significative du nombre de réveils nocturnes, du temps total éveillé la nuit.

La musicothérapie peut être proposée (amélioration de la vigilance diurne et de la qualité du sommeil nocturne), de même que la massothérapie mais, en pratique, l'utilisation de cette dernière est limitée par le fait qu'elle nécessite une intervention par des praticiens bien formés.

7. Sur les symptômes psychotiques (hallucinations et délires)

Il n'y a pas eu des thérapies non médicamenteuses testées spécifiquement pour ces symptômes. Néanmoins, la formation et psycho-éducation des aidants restent au premier plan (éviter le raisonnement, et proposer des activités de distraction (activités occupationnelles...)).

Précision sur l'aromathérapie :

Une précision doit être faite concernant l'aromathérapie car pouvant être considérée comme « invasive », en sachant bien-sûr qu'il convient de prendre en compte le mode d'administration. Cette précaution à prendre (avec notamment les risques d'allergies) conduit certains auteurs ou professionnels à ne pas inclure cette intervention comme une intervention non médicamenteuse. Mais au vu des études de plus en plus nombreuses sur le sujet et des publications en rapport sur les SPC et sachant, que pour la majorité, les huiles essentielles principalement utilisées ne sont pas considérées comme des médicaments, il nous paraissait difficile de faire l'impasse sur le sujet. Mais il convient de prendre en considération ce point à chaque fois que l'aromathérapie est citée.

Autres approches non médicamenteuses mais pas proprement dites INM :

Dans les perspectives, on retiendra **la stimulation magnétique transcrânienne** avec un effet positif dans plusieurs études pilotes (Teti Mayer J et al, 2021 ; Pariel S, 2023) dans les symptômes d'anxiété et de dépression.

Dans les perspectives, on note des pistes proposant l'extension de l'application de la **neuro-stimulation transcrânienne** à des patients apathiques (amélioration significative sur l'AES-C chez 9 patients ayant reçu la rTMS en comparaison avec des patients sham) (Padala et al 2020)

Références bibliographiques

- **Brodaty** H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia.
- **Am** J Psychiatry. 2012 Sep;169(9):946–53. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11101529.
- **Juliana** Teti Mayer et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as an Add-On Treatment for Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease and Its Impact on Self-Rated Quality of Life and Caregiver's Burden Brain Sci. 2021 Jun; 11(6): 740
- **Kong** EH, Evans LK, Guevara JP. Nonpharmacological intervention for agitation in dementia: a systematic review and meta-analysis. Aging Ment Health. 2009 Jul;13(4):512–20. doi: 10.1080/13607860902774394. PMID: 19629775.
- **Livingston** G, Kelly L, Lewis-Holmes E, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sensory, psychological and behavioural interventions for managing agitation in older adults with dementia. Health Technology Assessment. 2014;18(39)
- **Padala**, Prasad R. et al. 'Neuromodulation for Apathy in Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Pilot Study'. 1 Jan. 2020 : 1483 – 1493.
- **Watt** JA, Goodarzi Z, Veroniki AA, Nincic V, Khan PA, Ghassemi M, Lai Y, Treister V, Thompson Y, Schneider R, Tricco AC, Straus SE (2021). Comparative efficacy of interventions for reducing symptoms of depression in people with dementia: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 372:n532



TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

A. PAR MOLÉCULE

1. ANTIPSYCHOTIQUES

Coordonnateur du groupe de travail (GT) : Desmidt Thomas (psychiatre, CHU Tours) Cuvelier Elodie (pharmacologue CHU Lille), Eudo Charlotte (gériatre, Quimperlé, groupement hospitalier de Bretagne Sud), Jardez Anne-Sophie (gériatre, CH Cergy Pontoise), Jullien Adeline (pharmacologue, CHU Toulouse), Maeker Eric (Gériatrie, CH de Calais), Magnan Nathaniel (gériatre, CH de Manosque et Ehpad, les jardins de la Crau), Rachez Chloé (psychiatre, CHU Clermond-Ferrand)

Relecteur externe : Alexis Lepetit, psychiatre, CHU Lyon

Les Antipsychotiques (ou Neuroleptiques) restent les psychotropes les plus utilisés pour le traitement des symptômes psychologiques et comportementaux (SPC) les plus perturbateurs de la maladie d'Alzheimer et des autres maladies neurocognitives. Pourtant, seule la rispéridone possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans l'indication de « l'agitation de la démence ». Toutes les recommandations nationales (HAS) et internationales contre-indiquent leur usage dans le traitement de première intention dans les SPC. Ils sont réservés aux troubles sévères et/ou résistant aux approches non médicamenteuses, après appréciation précise du rapport bénéfique/risque.

Les données de ces dernières années permettent de préciser la place des antipsychotiques (AP) pour le traitement des SPC, non seulement parce que leur efficacité et leur tolérance sont mieux connues, mais aussi parce que d'autres traitements émergent comme alternatives aux antipsychotiques.

La synthèse de l'évidence scientifique (*voir annexe « recherche bibliographique des AP »*) nous montre que l'efficacité de la plupart des AP a été évaluée dans l'agitation (notamment l'agressivité), et les symptômes psychotiques (idées délirantes et hallucinations). Dans une moindre mesure, ils ont été évalués pour les symptômes affectifs (dépressifs et anxieux) et les comportements sexuels inappropriés (ou plus généralement les comportements frontaux).

Par conséquent, les indications principales des AP sont : l'agressivité et les symptômes psychotiques (délires et hallucinations).

À noter qu'il n'y a pas de données scientifiques suffisantes pour recommander un traitement par AP pour traiter les comportements moteurs aberrants (comme la déambulation), ni pour les troubles du sommeil.

Les AP les plus étudiés (efficacité et tolérance) dans les essais randomisés, contrôlés et les méta-analyses sont les antipsychotiques typiques ou de première génération (halopéridol principalement) et les atypiques ou de seconde génération (rispéridone, olanzapine, aripiprazole, quétiapine).

En raison de leurs effets extrapyramidaux et/ou leur propriété **anticholinergiques les AP de 1^{re} génération** (halopéridol, la loxapine, le cyamémazine et le tiapride) **sont déconseillés comme traitement de fond**. Leur usage (halopéridol et loxapine) dans les situations de crise comportementale est discuté dans un autre chapitre ([voir chapitre « Crise comportementale »](#)).

En revanche, les antipsychotiques atypiques (APA) peuvent être indiqués suite à une évaluation standardisée des symptômes à l'aide de l'échelle NPI quand l'agressivité et/ou les symptômes psychotiques sont fréquents, sévères (NPI item sévérité 3), avec un retentissement majeur (NPI item retentissement 4 ou 5) sur l'aidant et l'entourage. En prenant en compte la balance risque bénéfique.

Dans la littérature, une efficacité jugée faible à modeste a pu être mise en évidence dans le traitement de l'agressivité dans la MA pour quatre APA: rispéridone, aripiprazole, olanzapine et quétiapine (Schneider et al, 2006 ; Schneider et al, 2006, Maher et al., 2011 ; Ma et al. 2014 ; Yunusa et al., 2019) mais avec des effets

indésirables importants (Maust et al., 2015 ; Ma et al. 2014), notamment l'augmentation de la mortalité, avec un risque proportionnel à la posologie utilisée et plus important au début du traitement (Maust et al., 2015 ; Schneider et al., 2005). Une majoration du risque d'accidents cérébrovasculaires associée à la rispéridone et l'olanzapine a été décrite (Maher et al., 2011 ; Yunusa et al., 2019).

a) LA RISPERIDONE

La **rispéridone** dispose d'une AMM en France dans l'indication « sur une courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres » et a pu être recommandée par la HAS (2009). Son efficacité dans cette indication est cependant très modeste comme le montre les méta-analyses les plus récentes (Sultzer et al., 2008 ; Maher et al., 2011 ; Yunusa et al., 2019). Parmi les 4 antipsychotiques étudiés, la rispéridone est la molécule ayant le plus d'effet secondaire de type syndrome extra pyramidal et un risque parmi les plus élevés d'AVC (Yunusa et al., 2019).

b) L'OLANZAPINE

L'**olanzapine** n'a pas l'AMM en France dans cette indication, mais elle a été recommandée par la HAS en 2009. Elle dispose d'un profil de tolérance (effets secondaires à type de symptômes extrapyramidaux) plus favorable que la rispéridone dans certaines études. Cependant, une méta analyse récente montre un risque élevé d'événements cérébrovasculaires, supérieur à la rispéridone, et une efficacité très modeste (Yunusa et al., 2019). Il faut tenir compte d'un risque métabolique plus important (déséquilibre du diabète, dyslipidémie, prise de poids) observé dans les études incluant des adultes jeunes avec schizophrénie. Les données les plus récentes suggèrent en définitive que l'olanzapine peut être considéré comme l'APA ayant le rapport bénéfice / risque le plus défavorable. C'est pourquoi **les nouvelles recommandations proposent ce traitement uniquement en dernière intention de prescription.**

c) LA QUETIAPINE

La **quétiapine** a la preuve scientifique d'efficacité la moins importante, cependant, elle aurait un profil de tolérance relativement favorable (moins de risque cardio et cérébro-vasculaire et de symptômes extrapyramidaux). Elle a pour principal effet secondaire un risque sédatif plus important, qui nécessite son administration le soir.

d) L'ARIPRAZOLE

L'**aripiprazole**, selon la méta-analyse de Maher en 2011, présente une efficacité supérieure au placebo comparable à celle de l'olanzapine et avec un profil de tolérance plus favorable (sédation moindre, pas d'augmentation de risque cardio-vasculaire ou de symptômes extrapyramidaux). En effet l'aripiprazole est l'APA avec le meilleur profil de tolérance versus placebo (Maher et al., 2011). En effet, une méta-analyse récente la considère comme l'APA ayant le meilleur rapport bénéfice / risque avec une efficacité sur la charge comportementale globale évaluée par l'échelle NPI (non démontré avec la rispéridone, la quétiapine et l'olanzapine) et sur l'agitation mesurée par la CMAI avec « un effet size » plus important que la rispéridone (non démontré par la quétiapine et l'olanzapine) (Yunusa et al., 2019). Cependant, lors de sa prescription, il faut tenir compte de sa demie vie très longue (75 heures) nécessitant une augmentation de posologie très progressive pour tenir compte du plateau atteint au bout de cinq demi vie (cf. tableau 1).

Finalement, la méta analyse en réseau de Yunusa et al du 2019 et la revue récente de la Cochrane de 2021, présentent des conclusions similaires : 1) l'efficacité des APA est très faible (effet size, SMD de 0,20 ; (<0,40 correspond à léger), 2) quand on compare les critères de jugements d'efficacité et de tolérance entre les quatre APA, il n'y pas des différence statistiquement significative entre eux, **ce qui confirme, qu'il n'existe pas un véritable APA qui soit le plus efficace et le mieux toléré.**

En conclusion, les cliniciens devraient personnaliser la prescription d'un APA basée sur une évaluation individualisée de la balance risque (tolérance) et les possibles bénéfices attendus. Ainsi, le choix de la molécule dépendra (Dorey et al., 2021):

- De l'évidence scientifique,
- De ses effets indésirables (profil de tolérance),
- De ses propriétés pharmacologiques (sédatifs, antiproductifs...),

- De sa forme galénique (comprimé, solution buvable, libération prolongée), du nombre de prises par jour,
- Du degré d'urgence : pic d'action courte ou plus prolongée, tout en tenant compte également de la demi-vie d'élimination très variable selon la molécule,
- Des comorbidités, des coprescriptions et caractéristiques du patient (pouvant conditionner la tolérance de la molécule.): présence de lésions cérébro-vasculaires, présence de symptômes extrapyramidaux, présence d'un QT long pré existant, des paramètres métaboliques tels que la fonction rénale et hépatique et le poids.
- D'une réflexion éthique sur la situation clinique en fonction de la sévérité des troubles, de la gravité des pathologies sous-jacentes, des souhaits de la personne et de ses proches comme de l'équipe soignante

Tableau 1 : Synthétique pour l'aide à prescription d'un APA quand il est indiqué :

Molécule	Dose initial	Augmentation par palier*	Prises par jour	Dose maximale	Temps pour évaluer efficacité	Durée de prescription
Risperidone	0,25 mg matin ou soir	0,25 mg à 0.5 mg tous les 5 jours	1 à 2 fois par jour	2 mg** par jour	2 à 4 semaines à partir de la dose optimale	3 mois à la dose minimale efficace, avec un arrêt progressif
Aripiprazole	2 à 5 mg matin ou soir	2 à 3 mg tous les 7 jours (forme solution) ou 5 mg tous les 15 jours forme comprimé	1 fois par jour	15 mg par jour	2 à 4 semaines à partir de la dose optimale	3 mois à la dose minimale efficace, avec un arrêt progressif
Quétiapine	50 LP mg le soir	50 mg toutes les 3 jours	1 le soir***	300 mg LP par jour	2 à 4 semaines à partir de la dose optimale	3 mois à la dose minimale efficace, avec un arrêt progressif
Olanzapine	2,5 ou 5 mg le soir	2,5mg tous les 10 jours	1 le soir	10 mg par jour	2 à 4 semaines à partir de la dose optimale	3 mois à la dose minimale efficace, avec un arrêt progressif

* Si besoin d'augmentation de doses : toutes les cinq demi-vies.

**si bonne tolérance et agressivité sévère/Troubles d'allure psychotique : possibilité jusqu'à 2 mg par jour en étant vigilant aux effets extrapyramidaux. Si doses >1 mg possibilité de repartir en 2 doses par jour.

***risque possible de somnolence. La galénique disponible en France (comprimés en LP) nécessite de s'assurer d'une prise non pilée, ni mâchée, à distance des repas pour une absorption optimale.

Précaution d'emploi de la rispéridone avec l'es/citalopram.

Si l'association est inévitable en raison d'une impossibilité à utiliser les antidépresseurs non pourvoyeurs d'un allongement du QT, une surveillance étroite de l'ECG sera nécessaire avec une nouvelle mesure du QTc, à 5 demi-vies, en début du traitement et à chaque modification de la rispéridone ou de l'antidépresseur.

Tableau 2 d'aide à la prescription des APA

	Risperidone	Aripiprazole	Quétiapine	Olanzapine
Mécanisme d'action				
	Blocage D2, 2A, antagoniste 5-HT	Agoniste partiel D2, 5-HT1A, antagoniste 5-HT2A, noradrenaline et alpha 1B	Blocage D2, 2A, antagoniste partiel 5-HT1A	Blocage D2, 2A
Prescription				
Posologie	0.25-0.5 mg à 2 mg	2 mg à 15 mg	50 à 300 mg	5 mg à 10 mg
Galénique	Comprimé Orodispersible Solution buvable	Comprimé Orodispersible Solution buvable	Comprimé LP	Comprimé Orodispersible
Demi-vie	24 heures	75 heures	12 heures	54 heures
Pic plasmatique	1-2 heures	3-5 heures	6 heures	5-8 heures
Insuffisance rénale	Prudence en cas IR modéré à sévère	Aucune adaptation	Aucune adaptation	Prudence
Effets secondaires				
Extrapyramidal	+++	+/-	+	++
QT	++	+/-	+	+
Sédation	+	+	+++	++
Effet anticholinergique	+	+/-	++	++
Akathisie	+	++	+	+
Hypotension orthostatique	++	+/-	++	++

- La prescription s'instaure à faible posologie avec une augmentation progressive (selon la demi-vie de la molécule).
- **En cas de non-réponse à doses optimales et bonne tolérance**, l'APA ne doit pas être poursuivi au-delà de six semaines.
- Étant donné que les prescriptions des APA se font hors AMM (sauf pour la risperidone), il est impérativement nécessaire de justifier et de renseigner dans le dossier médical du patient (préalablement à une discussion avec le patient et proches) le choix de l'APA et l'argumentaire de la balance risque/bénéfice.

e) AUTRES ANTIPSYCHOTIQUES

(1) La clozapine

La clozapine a l'avantage d'avoir un profil de tolérance satisfaisant pour les symptômes parkinsoniens, à dose faible. Elle peut être utilisée pour les symptômes psychotiques de la maladie de Parkinson et maladie à corps de Lewy ([voir chapitre « Symptômes psychotiques de la maladie de Parkinson et maladie à corps de Lewy »](#)). La clozapine peut constituer une alternative aux APA en cas d'intolérance extrapyramidale de ces derniers et/ou lorsque le patient manifeste des symptômes parkinsoniens marqués, indépendamment de l'étiologie de TNC. En outre, son efficacité est considérée comme supérieure dans la schizophrénie du sujet jeune par rapport aux autres APA, et elle peut constituer une alternative en cas de SPC sévère et résistant aux APA en traitement de recours (réponse des experts à la question Delphi). Elle expose néanmoins à des effets secondaires potentiellement sévères incluant une agranulocytose, des effets anticholinergiques marqués aux posologies élevées, une sédation, une hypotension significative, des risques cardiaques. La prescription de Clozapine nécessite une prescription initiale puis un renouvellement annuel par un spécialiste (gériatre, neurologue, psychiatre) hospitalier. Elle est également soumise à une surveillance de la numération formule sanguine toutes les semaines pendant 18 semaines puis mensuelle pendant toute la durée de traitement.

Molécule	Dose initial	Augmentation par palier*	Prises par jour	Dose maximale	Temps pour évaluer efficacité	Durée de prescription
Clozapine	6,25 à 12,5 mg le soir	De 6,25 à 12,5 mg tous les 5 jours	1 à 2 fois par jour	25 mg* par jour	2 à 4 semaines à partir de la dose optimale	3 mois à la dose minimale efficace, avec un arrêt progressif

- Si bonne tolérance et efficacité partielle, possibilité d'augmenter progressivement jusqu'à un maximum de 50 mg/j.
- [Voir spécificité d'utilisation Clozapine dans le chapitre « maladie à corps de Lewy »](#)

(2) La pimavansérine

La pimavansérine est une molécule à action spécifique agoniste inverse des récepteurs de la sérotonine (5-HT) 2A. Le traitement peut actuellement faire l'objet d'une AAC dans les formes réfractaires aux traitements disponibles (délires et hallucinations).

[\(voir chapitre « Perspective en recherche thérapeutique » et chapitre « Maladie à corps de Lewy »\)](#)

(3) L'amisulpride

Les propriétés réceptologiques de l'amisulpride ne sont pas entièrement connues mais il semble que l'amisulpride se fixe essentiellement sur les récepteurs D2, avec un blocage uniquement partiel de ces récepteurs. L'amisulpride a peu d'effets parkinsoniens et anticholinergiques à faibles posologies et pourrait être une alternative aux autres APA dans les SPC. Il s'agit d'un traitement de choix dans la schizophrénie tardive mais son efficacité et sa tolérance pour les SPC sont mal connues. Le niveau de preuve insuffisant ne permet pas sa recommandation dans la prise en charge des SPC.

Molécule	Dose initial	Augmentation par palier*	Prises par jour	Dose maximale	Temps pour évaluer efficacité	Durée de prescription
Amisulpride	25 à 50 mg le soir	De 25 à 50 mg tous les 5 jours	1 à 2 fois par jour	100 mg* par jour	2 à 4 semaines à partir de la dose optimale	3 mois à la dose minimale efficace, avec un arrêt progressif

- Si bonne tolérance et efficacité partielle, possibilité d'augmenter progressivement jusqu'à un maximum de 200 mg/j.

(4) Tiapride

Le tiapride, un AP de première génération de la famille des benzamides, apparaît dans les recommandations de l'HAS 2009, comme un traitement possible de l'agitation modérée de nature psychotique, tout en reconnaissant qu'il s'agit d'une pratique ayant un faible niveau de preuve. Au regard des éléments de la littérature plus récente, il n'y a pas lieu de suggérer le tiapride dans le traitement des SPC. Des alternatives mieux évaluées sont en effet disponibles, et le risque d'intolérance avec cet AP de 1^e génération n'est pas négligeable, par exemple sur le plan extrapyramidal (Avis expert sur question Delphi).

(5) Traitement Retard

L'AMM des traitements AP de forme retard contre indique leur utilisation chez les patients « ayant des troubles neurocognitifs majeurs ». Il n'y a par ailleurs aucune étude spécifique sur l'utilisation des AP à longue durée d'action dans le traitement des SPC. Le recours aux AP retard injectable dans cette indication n'est pas recommandé au vu du risque iatrogène élevé et des alternatives disponibles.

Si antécédent de schizophrénie, [voir chapitre « SPC des troubles neurocognitifs majeurs avec antécédents de troubles psychiatriques »](#)

(6) Autres antipsychotiques

Les antipsychotiques haloperidol et loxapine peuvent avoir un rôle dans la « crise comportementale » ([voir chapitre « crise comportementale »](#)) mais ils ne sont pas recommandés comme traitement de fond dans les SPC.

Les autres antipsychotiques, classiques ou de première génération, comme la cyamémazine (Tercian), ne sont pas recommandés dans les SPC dans le cadre des maladies neurocognitives.

Références bibliographiques

- **Muhlbaier** V, Mohler R, Dichter M, Zuidema S, Kopke S, Luijendijk H. Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. Cochrane Database systematic reviews. 2021; 12(12): CD013304.
- **Dorey** JM, Herrmann M., Schuster JP, von Gunten A, Lepetit A. Stratégies thérapeutiques des troubles psychocomportementaux dans les troubles neurocognitifs de la personne âgée. EMC Psychiatrie, 0(0) : 1-13, 2019.
- **Dorey** JM, M. Herrmann, T. Desmidt, M. Soto-Martin. Symptômes neuropsychiatriques des maladies neurodégénératives : quand et comment prescrire les psychotropes ? Correspondances en Médecine Cognition & Vieillesse – Vol. IV – n°3 – juillet-septembre 2021
- **Ma** H, Huang Y, Cong Z, Wang Y, Jiang W, Gao S, Zhu G. The efficacy and safety of atypical antipsychotics for the treatment of dementia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Alzheimers Dis. 2014;42(3):915-37.
- **Maher** AR, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, Hu JH, Ewing B, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011; 306:1359-9.
- **Maust** DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, Kales HC. Antipsychotics, Other Psychotropics, and the Risk of Death in Patients With Dementia: Number Needed to Harm. JAMA Psychiatry. 2015 ; 72:438-445.
- **Schneider** LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al, CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2006;355:1525-1538.
- **Schneider** LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Am J Geriatr Psychiatry 2006;14:191-210.
- **Schneider** LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA. 2005;294(15):1934-1943. doi:10.1001/jama.294. 15.1934
- **Stahl** SM. Psychopharmacologie essentielle. Le guide du prescripteur. 6ème édition américaine. Edition Lavoisier Medecine sciences.

2. ANTIDÉPRESSEURS

Coordonnateur du groupe de travail (GT) : Pierre Vandel (psychiatre, CHU Lausanne)

Participants du GT : Elizabeth Tallon (Psychiatre, CHU Bordeaux), Stéphanie Moscnier Thoumas (Pharmacien Clinicien, CHU de Bordeaux), Marie-Neige Videau (Gériatre, CHU Bordeaux), Linda Meziani (Gériatre, CHU Lille), Davide Angioni (gériatre, CHU Toulouse), Pauline Auxire (Gériatre, CHU Poitiers), Bastien Langree (Pharmacien, CH Châteaubriant Nozay Pouance), Thomas Desmidt (psychiatre, CHU Tours), Jean Michel Dorey (psychiatre, CHU Lyon)

Relecteur externe : Alexis Lepetit, psychiatre, CHU Lyon.

La prescription d'antidépresseur concerne jusqu'à 30 % des patients souffrants de troubles neuro-cognitifs (TNC) [1]. Dans cette population spécifique, ces molécules ont été évaluées dans la dépression, mais aussi dans d'autres indications comme l'apathie, l'agitation et les troubles du sommeil.

a) Dans la dépression

Les TNC s'accompagnent fréquemment de manifestations dépressives d'intensité variable allant des symptômes dépressifs légers aux épisodes dépressifs caractérisés sévères. Ces dépressions sévères concernent près de 20% des patients avec une maladie à corps de Lewy contre 10% dans la maladie d'Alzheimer [2]. Malgré la prévalence élevée de la dépression, l'efficacité des antidépresseurs dans cette population a été peu évaluée dans le cadre d'essais contrôlés. Par ailleurs, La majorité des publications portent sur la dépression de la maladie MA, les données dans la MCL et la DLFT étant quasi-inexistantes. Trois méta-analyses ont colligé ces essais thérapeutiques avec des résultats contradictoires. La plus ancienne [3] ne retrouve pas de supériorité des antidépresseurs versus placebo, tandis que les deux autres publiées ultérieurement [4, 5] suggèrent un effet significatif mais modéré de 4 molécules : sertraline, escitalopram, paroxétine et mirtazapine. La vortioxétine a fait l'objet d'une étude en double aveugle contre placebo ne montrant pas d'efficacité significative dans la dépression de la MA [6], alors que d'autres études plus récentes mais avec une moins bonne méthodologie (études ouvertes ou rétrospectives) ont des conclusions contraires [7, 8]. Par ailleurs la sertraline et la mirtazapine seraient efficaces dans la dépression de la maladie de Parkinson, et pourraient, par extrapolation être indiquées, dans la maladie à Corps de Lewy [9].

Antidépresseur et dépression : en pratique

La diversité clinique et physiopathologique de la dépression dans les TNC rend difficile la réalisation d'essais pharmacologiques, expliquant probablement en partie les résultats contrastés et parfois contradictoires de la littérature. Malgré le faible niveau de preuve de ces molécules, leur utilisation dans la dépression des TNC est habituelle en pratique clinique [1]. **Il est admis que leur indication s'avère pertinente en cas d'antécédents de trouble de l'humeur, et dans les épisodes dépressifs caractérisés répondant aux critères du DSM-5 [10, 11].** Il convient de noter que le risque de résistance aux traitements est accru en cas de composante cérébro-vasculaire [12]. Chez les patients sans antécédents psychiatriques, les antidépresseurs **à choisir en première intention en raison de leur meilleur profil tolérance/efficacité sont la sertraline pour la dépression avec anhédonie et tristesse prédominantes, et la mirtazapine pour les dépressions avec caractéristiques anxieuses ou avec insomnie.** Les autres antidépresseurs, inhibiteur spécifique de la recapture de sérotonine (ISRS) ou IRSNa sont possibles en cas de résistance au traitement de première ligne, comme la venlafaxine. Les antidépresseurs à demi-vie longue comme la fluoxétine sont à éviter, et les tricycliques ne doivent pas être prescrits en raison de leur charge anticholinergique sauf avis psychiatrique spécialisé. Des dosages plasmatiques sont possibles pour s'assurer de l'observance chez les patients non répondeurs [voir chapitre « bon usage du taux plasmatique des psychotropes »](#). Malgré leur efficacité reconnue dans les troubles anxieux en population générale, les antidépresseurs n'ont pas été évalués dans l'anxiété des TNC. Dans la pratique, ils peuvent être utilisés dans cette indication, notamment pour éviter un recours inapproprié aux benzodiazépines.

b) Dans l'apathie

Les principaux traitements antidépresseurs évalués dans l'apathie sont la sertraline, le citalopram, le bupropion et l'agomélatine. Une revue Cochrane évaluant l'impact des traitements pharmacologiques pour la prise en charge de l'apathie a identifié 12 études portant sur les antidépresseurs [13]. Parmi ces études, les deux seules considérées comme satisfaisantes sur le plan méthodologique ont conclu

à l'absence d'efficacité du citalopram et de la sertraline [14, 15]. En revanche, il a été montré qu'une association mémantine/citalopram pourrait réduire l'apathie [16]. Dans la dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT), l'agomélatine pourrait avoir un effet bénéfique sur l'apathie [17].

Antidépresseur et apathie : en pratique

Il n'y a pas d'indication à prescrire des antidépresseurs dans le traitement de l'apathie. Il est important de souligner que des apathies pharmaco-induites ont été décrites sous ISRS. Dans la pratique, le diagnostic différentiel entre dépression et apathie étant difficile, le risque est alors de confondre un syndrome apathique avec une dépression, conduisant alors à une prescription inappropriée d'antidépresseurs à risque d'aggraver la symptomatologie apathique.

c) Dans l'agitation

La sertraline, la paroxétine, le citalopram, le bupropion, l'agomélatine, la mirtazapine et la trazodone ont fait l'objet d'études pour le traitement de l'agitation. Une revue Cochrane a pointé l'intérêt de la sertraline et du citalopram dans la réduction de l'agitation [18]. Concernant la mirtazapine, une étude en double aveugle contre placebo n'a pas montré de bénéfice pour l'agitation, soulignant même un rapport risque/bénéfice défavorable [19].

Le citalopram est considéré comme étant l'IRS ayant le meilleur niveau de preuve sur l'agitation, néanmoins le risque d'allongement du QT limite son utilisation [20]. L'escitalopram qui est un énantiomère S du citalopram pourrait avoir une efficacité similaire avec un moindre risque cardiaque, mais les données disponibles ne sont pas suffisamment solides pour l'affirmer. Outre les effets cardiaques, les principaux effets indésirables rapportés sont les vertiges, les tremblements et la sédation, avec un niveau de tolérance qui apparaît néanmoins correct par rapport au placebo [20]. Le bénéfice du citalopram serait meilleur chez les patients avec détérioration cognitive modérée, et une agitation peu sévère avec participation anxieuse. En comparaison des antipsychotiques, Le citalopram aurait une efficacité similaire et une meilleure tolérance à 6 mois avec un bénéfice sur l'agitation mais aussi sur les symptômes psychotiques de type délire [21, 22].

Quelques études ont évalué les IRS dans l'agitation de type impulsivité et irritabilité associées au syndrome frontal (aussi désinhibition), suggérant un intérêt de la paroxétine et du citalopram [23]. La trazodone apparaît aussi comme une alternative pour le traitement de la dysphorie, agitation, troubles de la conduite alimentaire et l'irritabilité de la DLFT [24].

Antidépresseur et agitation : en pratique

Les ISRS doivent être le traitement pharmacologique de première intention de l'agitation après échec des stratégies non médicamenteuses. Le citalopram et l'escitalopram sont les molécules avec le meilleur niveau de preuve mais leur usage est limité par le risque cardiaque et les doses maximales à 20 mg et 10 mg respectivement (allongement du QT). Pour cette raison la sertraline est la molécule à privilégier si des doses majeures sont nécessaires. L'efficacité des ISRS apparaît meilleure pour l'agitation de type anxieuse, impulsivité, irritabilité, agressivité. Les déambulations, sauf en cas d'anxiété associée ne relèvent pas d'un traitement pharmacologique. Les ISRS peuvent par ailleurs aggraver une instabilité motrice en raison de possibles akathisies/tasikinésies pharmaco-induite. Dans la DLFT, la sertraline est préconisée, avec une indication possible de la trazodone en seconde intention afin de contenir les symptômes frontaux productifs.

[Voir chapitre « agitation »](#)

d) Dans les troubles du sommeil

Dans la pratique, la mirtazapine est souvent utilisée comme une alternative aux hypnotiques dans le traitement des insomnies en raison de son action sédative liée à ses propriétés antihistaminiques. Aucune étude n'a cependant validé son efficacité dans les troubles du sommeil de la maladie d'Alzheimer [25]. En revanche, dans les dépressions avec insomnie, la trazodone a montré son intérêt mais hors contexte de TNC [26]. La trazodone peut être utilisée en seconde intention dans les insomnies résistantes des TNC avec un niveau de preuve faible [27].

[Voir chapitre « troubles du sommeil »](#)

e) Dans les symptômes psychotiques

Les symptômes psychotiques de type idées délirantes pourraient répondre aux ISRS. [Voir chapitre « délires et hallucinations »](#)

f) Indications et prescription des antidépresseurs

La prescription des ISRS doit être initiée à demi-dose pour favoriser la tolérance, avec une augmentation par palier de 10 à 15 jours jusqu'aux posologies maximales recommandées pour les adultes, en fonction de l'efficacité et sous réserve d'une bonne tolérance. Le délai d'efficacité est souvent supérieur à 1 mois et peut augmenter avec l'âge. Ces molécules ont un bon profil de tolérance chez les personnes âgées, mais certains effets secondaires doivent être surveillés attentivement. **L'hyponatrémie** est une complication classique ; la réalisation d'un ionogramme pré-thérapeutique est utile, surtout en cas de prescription concomitante d'autres molécules hyponatrémiantes. Ainsi, une surveillance de la natrémie est recommandée une semaine après le début d'un traitement par ISRS et après chaque modification de dosage, particulièrement en cas de traitement concomitant par diurétiques ou en cas d'insuffisance rénale. Un électrocardiogramme est obligatoire avant et après la prescription de citalopram et d'escitalopram (à 5 demie-vie), ainsi qu'à chaque changement de posologie, afin de contrôler le QTc. Enfin, les ISRS accentuent le risque de saignement en diminuant l'agrégation plaquettaire. La prescription de ces molécules doit donc être réalisée avec prudence chez les patients à risque de chutes ou sous anticoagulants [28].

Indication		Traitement de 1 ^{re} intention	Traitement de seconde intention
Dépression	Niveau de preuve faible Meilleure efficacité si : -Épisode dépressif type DSM V - Antécédents de dépression	Sertraline : 50 à 200mg/j Mirtazapine : 15 à 45 mg/	Duloxétine : 30 à 120 mg Venlafaxine LP : 37,5 mg à 225 mg Vortioxétine : 5 à 20 mg
Agitation	Traitement de 1 ^{re} intention de : L'agressivité, l'irritabilité, l'agitation anxieuse, impulsivité et du syndrome frontal Aucune indication dans les déambulations	Citalopram : 10 à 20 mg Escitalopram : 5 à 10 mg Sertraline : 25 à 200 mg	Trazodone : 50 à 300 mg
Symptômes psychotiques	Idées délirantes en alternative aux antipsychotiques (niveau de preuve faible)	Citalopram : 10-20 mg/j Escitalopram : 5- 10 mg/j Sertraline : 25 - 150 mg/j	
Trouble du sommeil	Niveau de preuve faible	Mirtazapine : 15 - 30 mg/j Seulement si symptômes dépressifs associés	Trazodone: 50 à 300 mg
Trouble anxieux	Aucune publication n'a validé l'usage des IRS dans les troubles anxieux associés aux TNC. Dans la pratique, utilisation possible dans cette indication, notamment pour éviter un recours inapproprié aux benzodiazépines. Voir chapitre « dépression et anxiété »		
Apathie	Aucune indication des IRS dans le traitement de l'apathie		

Principes de prescription

Instauration du traitement à demi-posologie de l'âge adulte, avec augmentation possible jusqu'au posologies maximales de l'adulte en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

- Ionogramme pré et post prescription conseillée à la recherche d'une hyponatrémie.
- Les ISRS diminuant l'agrégation plaquettaire, leur prescription chez les patients chuteurs ou sous anti-coagulant doit faire apport bénéfice risque
- ECG pré-post prescription obligatoire si prescription de citalopram ou d'escitalopram
- L'association entre la risperidone et citalopram ou d'escitalopram est une prescription déconseillée (QT). Si pas d'alternative, control du QTc à 5 demi-vies du début de l'aprescription ou à chaque modification de dose d'un des deux psychotropes

Molécule	Dose initiale par jour	Augmentation par palier	Prises par jour	Poso hab. par jour	Poso max par jour	Mode d'action	½ vie et commentaires
Citalopram	5 à 10 mg	5 mg 7 à 10 jours	1	20 mg	40 mg Mais 20 mg chez les 65 ans et +	Inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine	33 h ½ vie augmentée chez PA et si insuffisance rénale
Escitalopram	5 mg	5 mg 7 à 10 jours	1	10 mg	20 mg Mais 10 mg chez les 65 ans et +	Inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine	30 h ½ vie augmentée chez PA ou si insuffisance rénale
Sertraline	25 à 50 mg	25 mg 7 à 10 jours	1	100 mg	150 mg Possible 200 mg	Inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine	Sertraline 26 h (22-36 h) N-desméthyl-sertraline 62 à 104 h Profil pharmacocinétique inchangé avec âge, pas de modification de dose en insuffisance rénale sévère
Venlafaxine LP*	37,5 mg	37,5 mg 7 à 10 jours	1 à 2	75mg à 150 mg**	150 mg Possible 225 mg	Inhibiteur de la recapture de sérotonine et un antagoniste du récepteur 5-HT _{2A} . Vigilance aux effets noradrénergiques dose dépendante	Venlafaxine 3 à 7 h O-déméthyl-venlafaxine 9 à 13 h ½ vie non modifié avec l'âge Réduire la dose de 25 à 50 % chez les patients souffrant d'insuffisance rénale
Mirtazapine***	7,5 mg	7,5 mg 7 à 10 jours	1 au coucher	15 à 30 mg	45 mg	Antagoniste noradrénergique (Antagoniste alpha-2, libérateur de noradrénaline/sérotonine). Également antagoniste des récepteurs 5-HT ₂ , 5-HT ₃ , H ₁ , alpha-1 et muscariniques.	20 à 40 h (parfois jusqu'à 65 h) 1/2 vie augmentée si Insuffisance rénale

*devant troubles de la déglutition, les capsules peuvent être ouvertes (sans écraser les granules). Il existe également la galénique de comprimés (pliables) de 50 mg à répartir en 2 à 3 doses par jour)

**la venlafaxine à 75 mg par jour a une action ISR, afin d'avoir le double mécanisme d'action ISRSNa, il est nécessaire d'atteindre la dose de 150 mg par jour (notamment s'il est en deuxième ligne suite à une inefficacité aux ISRS à doses suffisantes et pendant 8 semaines). Il existe une relation dose-efficacité (médié par la surveillance du taux plasmatique résiduel) [\(voir chapitre « bon usage du taux plasmatiques des psychotropes »\)](#)

*** Généralement administré au coucher. Sédatation et augmentation de l'appétit observées à des doses plus faibles. Sédatation moindre aux doses > 15 mg/jour. L'un des désavantages de la mirtazapine est de ne pas disposer de galénique permettant une majoration plus progressive de la posologie. Il est possible de couper les comprimés orodispersibles, ce qui ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques.

Pour tous les ATD : Durée habituelle d'évaluation de l'efficacité à posologie optimale : 4 à 8 semaines dans le cadre de la dépression, 2 à 4 semaines dans le cadre de l'anxiété généralisée.

Durée habituelle du traitement : va être variable selon l'indication, les antécédents psychiatriques et la sévérité des troubles. Habituellement de 6 à 12 mois pour un premier épisode dépressif, 2 à 3 ans pour un second épisode, discuter traitement au long cours après un troisième épisode et minimum 3 mois pour l'anxiété.

Des précautions : Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont généralement un profil de sécurité plus favorable, avec moins d'effets indésirables anticholinergiques (excepté pour paroxétine) et cardiovasculaires. Cependant, ils peuvent augmenter le risque d'hyponatrémie (en particulier chez les personnes âgées), d'effets parkinsoniens, d'agitation et de syndrome sérotoninergique (par exemple, augmentation de la température, tremblements, diaphorèse, rigidité, hyperréflexie). Il existe également des préoccupations liées à l'augmentation du risque de saignement (de l'ecchymose mineure à l'hémorragie grave) en cas d'utilisation concomitante avec de l'aspirine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, de la warfarine et d'autres anticoagulants. Cela se voit également avec les antidépresseurs ISRSNa.

Concernant le citalopram/escitalopram : une précaution d'emploi est de mise avec une surveillance du QT à l'instauration, à 5 demi-vies, et à chaque modification de dose.

Précaution d'emploi de la rispéridone avec l'es/citalopram. Si l'association est inévitable en raison d'une impossibilité à utiliser les antidépresseurs non pourvoyeurs d'un allongement du QT, une surveillance ECG sera nécessaire selon les modalités proposées ci-dessus. Surveillance étroite avec une nouvelle mesure du QTc, à 5 demi-vies, à chaque modification de la rispéridone ou de l'antidépresseur.

Molécule	Dose initiale	Augmentation par palier*	Prises par jour	Poso habituelle par jour	Poso maximale par jour	Mode d'action	Indication
Paroxétine*	10 mg	10 mg/sem	1	20	40	ISRS	3 mois à la dose minimale efficace, avec un arrêt progressif
Agomélatine	25mg au coucher	25mg	1 au coucher	25mg	50mg	Agoniste des récepteurs mélatoninergiques 1 et 2, et en antagoniste des récepteurs de sérotonine 2C	Apathie dans DLFT**
Trazodone	50mg	50mg/sem	1 à 3	100-200mg	300mg	Inhibiteur des recapturs de sérotonine et un antagoniste du récepteur 5-HT2A.	Indication dans troubles du sommeil des TNCM Agitation, agressivité, irritabilité et TCA dans la DLFT (AAC)***

DLFT = dégénérescence lobaire fronto-temporale, MCL = maladie à corps de Lewy ; TNCM = troubles neurocognitifs majeurs ; TCA = trouble conduite alimentaire

* Non recommandé chez les personnes âgées en raison des effets anticholinergiques importants. Nombreuses interactions médicamenteuses. Risque surdosage fréquent. Si besoin de sevrage : à réaliser très lentement (par paliers de 10 mg tous les 4 semaines)

** Suivi hépatique régulier est nécessaire afin de détecter au plus tôt une éventuelle hausse des enzymes ALAT et ASAT, qui pourrait dégénérer en hépatite. Un premier bilan hépatique doit être effectué avant l'instauration du traitement ; Des bilans supplémentaires doivent ensuite être effectués à 3, 6, 12 et 24 semaines ;

Toute augmentation de plus de trois fois des transaminases doit conduire à l'arrêt du traitement.

***Autorisation accès compassionnel (ancien ATU)

Antidépresseurs tricycliques :

Amitriptyline, Clomipramine, Desipramine, Doxépin, Imipramine, Maprotiline, Nortriptyline, Trimipramine, Non recommandé chez les personnes âgées en raison des effets secondaires cardiovasculaires (hypotension orthostatique, arythmie) et nerveux (sédation et effets anticholinergiques, par exemple vision floue, troubles cognitifs, confusion, constipation, sécheresse de la bouche, rétention urinaire). Leur utilisation ne peut être qu'exceptionnelle, en hospitalisation avec avis Psychiatrique préalable.

Références bibliographiques

- [1] **Donegan** K, Fox N, Black N, et al. Trends in diagnosis and treatment for people with dementia in the UK from 2005 to 2015: a longitudinal retrospective cohort study. *Lancet Public Health* 2017; 2: e149–e156.
- [2] **Fritze** F, Ehrt U, Hortobagyi T, et al. Depressive symptoms in Alzheimer's disease and lewy body dementia: a one-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 32: 143–149.
- [3] **Orgeta** V, Tabet N, Nilforooshan R, et al. Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 2017; 58: 725–733.
- [4] **He** Y, Li H, Huang J, et al. Efficacy of antidepressant drugs in the treatment of depression in Alzheimer disease patients: A systematic review and network meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2021; 35: 901–909.
- [5] **Zhang** J, Zheng X, Zhao Z. A systematic review and meta-analysis on the efficacy outcomes of selective serotonin reuptake inhibitors in depression in Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 2023; 23: 210.
- [6] **Jeong** HW, Yoon KH, Lee CH, et al. Vortioxetine Treatment for Depression in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2022; 20: 311–319.
- [7] **Padovani** A, Caratozzolo S, Benussi A, et al. Vortioxetine Treatment for Depression in Patients with Prodromal vs Mild Alzheimer's Disease: A Six-Month, Open-Label, Observational Study. *J Prev Alzheimers Dis* 2024; 11: 375–381.
- [8] **Cumbo** E, Adair M, Åstrom DO, et al. Effectiveness of vortioxetine in patients with major depressive disorder and comorbid Alzheimer's disease in routine clinical practice: An analysis of a post-marketing surveillance study in South Korea. *Front Aging Neurosci* 2022; 14: 1037816.
- [9] **Agüera-Ortiz** L, García-Ramos R, Grandas Pérez FJ, et al. Focus on Depression in Parkinson's Disease: A Delphi Consensus of Experts in Psychiatry, Neurology, and Geriatrics. *Parkinsons Dis* 2021; 2021: 6621991.
- [10] **Livingston** G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet* 2017; 390: 2673–2734.
- [11] **Kok** RM, Reynolds CF. Management of Depression in Older Adults: A Review. *JAMA* 2017; 317: 2114.
- [12] **Jellinger** KA. The enigma of vascular depression in old age: a critical update. *J Neural Transm (Vienna)* 2022; 129: 961–976.

- [13] **Ruthirakuhan** MT, Herrmann N, Abraham EH, et al. Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD012197.
- [14] **Porsteinsson** AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 682–691.
- [15] **Lanctôt** KL, Herrmann N, van Reekum R, et al. Gender, aggression and serotonergic function are associated with response to sertraline for behavioral disturbances in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 531–541.
- [16] **Zhou** T, Wang J, Xin C, et al. Effect of memantine combined with citalopram on cognition of BPSD and moderate Alzheimer's disease: A clinical trial. *Exp Ther Med* 2019; 17: 1625–1630.
- [17] **Callegari** I, Mattei C, Benassi F, et al. Agomelatine Improves Apathy in Frontotemporal Dementia. *Neurodegener Dis* 2016; 16: 352–356.
- [18] **Seitz** DP, Adunuri N, Gill SS, et al. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD008191.
- [19] **Banerjee** S, Hellier J, Romeo R, et al. Study of the use of antidepressants for depression in dementia: the HTA-SADD trial—a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sertraline and mirtazapine. *Health Technol Assess* 2013; 17: 1–166.
- [20] **Chen** K, Li H, Yang L, et al. Comparative efficacy and safety of antidepressant therapy for the agitation of dementia: A systematic review and network meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2023; 15: 1103039.
- [21] **Finkel** SI, Mintzer JE, Dysken M, et al. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2004; 19: 9–18.
- [22] **Viscogliosi** G, Chiriac IM, Ettorre E. Efficacy and Safety of Citalopram Compared to Atypical Antipsychotics on Agitation in Nursing Home Residents With Alzheimer Dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18: 799–802.
- [23] **Herrmann** N, Black SE, Chow T, et al. Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012; 20: 789–797.
- [24] **Lebert** F, Stekke W, Hasenbroekx C, et al. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 355–359.
- [25] **Scoralick** FM, Louzada LL, Quintas JL, et al. Mirtazapine does not improve sleep disorders in Alzheimer's disease: results from a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychogeriatrics* 2017; 17: 89–96.
- [26] **Dolder** CR, Nelson MH, Iler CA. The effects of mirtazapine on sleep in patients with major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24: 215–224.
- [27] **McCleery** J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD009178.
- [28] **Rahman** AA, Platt RW, Beradid S, et al. Concomitant Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With Oral Anticoagulants and Risk of Major Bleeding. *JAMA Netw Open* 2024; 7: e243208.

3. BENZODIAZEPINES ET HYPNOTIQUES

Coordonnatrice du groupe de travail (GT) : Sylvie Bonin-Guillaume, gériatrie, CHU Marseille

Participants du GT : – Yaohua Chen, gériatre, CHU Lille, Kiyoka Kinugawa, gériatrie, Hôpital Charles Foix, Isabelle Lambert, neurologue, Hôpitaux Universitaires de Marseille, Maryline Legrand, pharmacienne, CHU Reims, Aline Lepelletier, PH pharmacienne, CHU Nantes, Rachid Mahmoudi, gériatre, CHU Reims, Céline Motte, gériatre, CHU Nancy, Mathilde Orfi-Dambrine, PH pharmacienne, CHU Lille, membre de la SFPC, Claire Rouquet : médecin en USLD en psychogériatrie, CH Saint Jean de Luz.

Relecteur externe : Julien Vernaudo, gériatre, CH Villefranche sur Saône

a) Les benzodiazépines dans la prise en charge médicamenteuse des symptômes comportementaux et psychologiques (SPC)

La synthèse de la littérature récente confirme les recommandations antérieures et est en défaveur de l'usage des benzodiazépines (BZD) de façon prolongée chez le patient âgé présentant des problématiques psychologiques et comportementales en lien avec les troubles neurocognitifs. L'indication, le terrain (principalement les pathologies pulmonaires chroniques, le risque de chute), la demande du patient, les éventuelles interactions médicamenteuses peuvent intervenir dans la décision de prescription. En l'état actuel des données de la littérature, il n'est pas recommandé de recourir de façon prolongée aux BZD. Chaque fois que cela est possible et que la situation clinique du patient le permet, une stratégie de déprescription devrait être envisagée de façon concertée avec le patient, son entourage et l'équipe soignante.

Les BZD ne sont pas indiquées dans les symptômes d'agitation de type agressivité, ni dans les comportements moteurs aberrants (comme la déambulation ou les vocalisations/cris aberrantes) ou les conduites sexuelles inappropriées.

Ils peuvent avoir une place dans le traitement initial d'une agitation anxieuse ou d'un trouble de l'humeur (anxiété/dépression) (si les symptômes sont sévères pour le patient), en attendant l'efficacité du traitement de fond instauré comme un antidépresseur, mais sur une courte période de temps. De plus, dans l'indication des troubles anxieux, des alternatives aux BZD existent, telles que les thérapies d'inspiration cognitivo-comportementales et autres thérapies non médicamenteuses ([voir chapitres « traitements non médicamenteux »](#)) ; ainsi que des alternatives médicamenteuses telles que certains antidépresseurs ([voir chapitres « antidépresseurs » et « dépression et anxiété »](#))

Ils peuvent avoir une place dans le traitement ponctuel et intermittent (« en si besoin ») d'une agitation anxieuse.

Ils peuvent avoir une place dans le traitement de « la crise comportementale » ([voir chapitre « crise comportementale »](#))

En pratique clinique, si la prescription d'une BZD est envisagée pour un SPC :

- Elle se réalise à faible posologie, avec une augmentation progressive jusqu'à la posologie minimale efficace. Une stratégie de sevrage doit toujours être anticipée et le patient et son entourage devront en être informés.
- Les molécules BZD à utiliser sont des molécules à demi-vie courte et sans métabolites actifs.
- Elle n'excède pas les 4 semaines par an pour l'ALPRAZOLAM. Elle est de 8 à 12 semaines par an pour le LORAZEPAM, l'OXAZEPAM. Le clotiazepam n'a pas été retenu dans les recommandations en raison d'une absence de preuve dans la littérature dans cette indication et une utilisation qui n'est peut-être pas adaptée à un usage courant chez les sujets âgés avec TNC.
- Sa durée de prescription hors AMM devra être justifiée et renseignée dans le dossier médical. La balance bénéfique/risque doit être explicitée et le patient et son entourage devraient en être informés.

Cas particulier du Midazolam

Le Midazolam une benzodiazépine initialement utilisée en soins palliatifs et en anesthésie. Il n'existe pas d'études spécifiques concernant l'efficacité et la tolérance de cette molécule chez le sujet âgé avec troubles du comportement. Pourtant, il est d'utilisation croissante et hors recommandations dans les états d'agitation ou les états confusionnels du fait des modalités d'administration multiples (en particulier non orale) et son rapide délai d'action rapide et sa pharmacocinétique (Michelon et al, 2020). Les modalités d'une éventuelle utilisation du midazolam dans le cadre de SPC sont décrites dans le chapitre « Crise comportementale » ([voir chapitre « crise comportementale »](#)).

b) Les hypnotiques dans la prise en charge médicamenteuse des symptômes psychologiques et comportementaux (SPC)

Il existe peu d'études récentes concernant les hypnotiques chez les sujets présentant une maladie neurodégénérative avec troubles du comportement. Les études analysées (voir annexe recherche bibliographique) s'appuient sur de très petits effectifs. Les troubles du comportement étudiés sont uniquement les troubles du sommeil. Les résultats portent plus sur les effets indésirables que sur l'efficacité même des molécules sur le sommeil : principalement chute avec risque de fracture, pas d'effets sur la cognition.

Les études ont été faites sur une durée limitée : en moyenne 14 jours.

Les Z BZD, quant à eux, sont des hypnotiques apparentés aux benzodiazépines et en partagent les effets pharmacologiques. Les plus étudiés dans les troubles du sommeil chez le sujet âgé atteint de maladie neurodégénérative sont le zolpidem et la zopiclone. Les études semblent montrer une légère supériorité de la zopiclone. Depuis le 10 avril 2017, le zolpidem est soumis en partie à la réglementation des stupéfiants et doit être prescrit sur une ordonnance sécurisée pour une durée maximum de 28 jours. De plus, les profils pharmacologiques de ces 2 molécules sont différents (délai d'action plus court pour le zolpidem, durée d'action plus longue pour la zopiclone).

En pratique, les recommandations de prescription des hypnotiques face à un trouble du sommeil chez le patient atteint de maladie neurodégénérative sont :

- Privilégier en 1^{re} intention les thérapies non médicamenteuses et les bonnes pratiques de sommeil.
- Réserver la prescription d'hypnotiques aux troubles sévères du sommeil. **La zopiclone** paraît plus efficace chez le sujet âgé sur une étude (Louzada et al, 2022), mais la demi dose est à privilégier.
- La prescription s'inscrit dans une stratégie à court terme (14 jours sur une étude) en seconde intention dans le traitement des insomnies sévères chez le sujet avec maladie neurodégénérative, comme cela a déjà recommandé chez l'adulte. (cf. HAS Recommandations 2006).
- De plus, il n'est pas recommandé de prescrire un hypnotique lorsqu'une BZD est déjà prescrite.
- Le rapport bénéfice/risque doit être évalué de façon individuelle et au cas par cas.

Tableau récapitulatif des benzodiazépines et des hypnotiques si l'indication est confirmée

Molécule	Dose initiale	Augmentation par palier*	Prises par jour	Dose maximale conseillée	Temps pour évaluer l'efficacité	Durée de prescription
Alprazolam	0,25 mg	0,25 mg	2 à 3 fois par jour	1 mg par jour	Avant J7 suivant l'instauration	2 à 4 semaines
Lorazepam	0,5 à 1 mg	0,5 mg	2 à 3 fois par jour	2,5 mg par jour	Avant J14 suivant l'instauration	8 à 12 semaines
Oxazepam	10 à 30 mg par jour	10 mg	2 à 3 fois par jour	60 mg par jour	Avant J7 suivant l'instauration	8 à 12 semaines
Zopiclone	3,75 mg	3,75 mg	1 cp au coucher	3,75 mg**	7 à 10 jours	28 jours maximum

* Si besoin d'augmentation de la dose et sous réserve d'une bonne tolérance, augmentation de palier toutes les 5 demi-vies d'élimination

** Au-delà de 65 ans la posologie recommandée est de 3,75 mg et ne peut être qu'exceptionnellement portée à 7,5 mg dans des cas exceptionnels et en dernier recours.

	Alprazolam	Lorazepam	Oxazepam	Zopiclone
Mécanisme d'action				
	Agoniste spécifique du récepteur central du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA »	Agoniste spécifique du récepteur central du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA »	Agoniste spécifique du récepteur central du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA »	Agoniste spécifique récepteurs centraux appartenant au complexe de récepteurs macromoléculaires « GABA-A »
Prescription				
Posologie	0,25 à 1 mg	1 à 2,5 mg	10 à 60 mg	3,75 mg
Galénique	Comprimé sécable à 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg	Comprimé sécable à 1 mg et 2,5 mg	Comprimé à 10 mg Non sécable Comprimé à 50 mg sécables	Comprimé pelliculé à 3,5 mg Comprimé sécable à 7,5 mg Comprimé pelliculé à 7,5 mg
Demi-vie	Entre 10 et 20h – augmentée chez le sujet âgé	Entre 10 et 20 h	8 h	5 h
Pic plasmatique	1 à 2 h	0,5 à 4 h	2 h	1h30-2 h
Insuffisance rénale	Diminuer la posologie de moitié	Diminuer la posologie de moitié	Diminuer la posologie de moitié	Débuter à 3,75 mg
Effets secondaires				
Confusion	++	++	*	-
Hallucination	+	+	*	-
Constipation	+++		*	
Agitation	+		*	+
Agressivité	-		*	-
Somnolence		+++	*	
Ataxie		++	*	+

+++ Très fréquent > 1/10

++ Fréquent > 1/100 à 1/10

+ Peu fréquent > 1/1000 à 1/100

- Rare à très rare

* Pas de fréquence déterminée pour les effets indésirables. On rapporte généralement : amnésie antérograde, agitation, agressivité, somnolence, hypotonie, malaise avec chutes, hypotension artérielle

Références bibliographiques

A. Benzodiazépines

- Base de données publiques du médicament : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- **Dawson** GW, Jue SG, Brogden RN. Alprazolam: a review of its pharmacodynamic properties and efficacy in the treatment of anxiety and depression. *Drugs*. 1984 Feb;27(2):132-47. doi: 10.2165/00003495-198427020-00002.
- **Greenblatt** D.J., Wright, C.E. Clinical Pharmacokinetics of Alprazolam. *Clin. Pharmacokinet.* 24, 453-471 (1993). <https://doi.org/10.2165/00003088-199324060-00003>
- **Greenblatt** DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part II). *Clin Pharmacokinet.* 1991 Oct;21(4):262-73. doi: 10.2165/00003088-199121040-00003.
- **Fawcett** JA, Kravitz HM. Alprazolam: pharmacokinetics, clinical efficacy, and mechanism of action. *Pharmacotherapy*. 1982 Sep-Oct;2(5):243-54. doi: 10.1002/j.1875-9114.1982.tb03191.x.
- **Peckling** M, Montestruc F, Marquet P, Wodey E, Homery MC, Dostert P. Absolute bioavailability of Midazolam after subcutaneous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 Oct;54(4):357-62. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01665.x.
- **Link** B, Haschke M, Grignaschi N, Bodmer M, Aschmann YZ, Wenk M, Krähenbühl S. Pharmacokinetics of intravenous and oral Midazolam in plasma and saliva in humans: usefulness of saliva as matrix for CYP3A phenotyping. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Oct;66(4):473-84. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03201.x.
- **Bouw** MR, Chung SS, Gidal B, King A, Tomasovic J, Wheless JW, Van Ess PJ. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of Midazolam nasal spray. *Epilepsy Res.* 2021 Mar;171:106567. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106567.
- **Ballenger** JC, Burrows GD, DuPont RL Jr, Lesser IM, Noyes R Jr, Pecknold JC, Rifkin A, Swinson RP. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 1988 May;45(5):413-22. doi: 10.1001/archpsyc.1988.01800290027004.
- **Bloch** F, Karoui I, Boutalha S, Defouilloy C, Dubaele PharmD J-M. Tolerability of Midazolam to treat acute agitation in elderly demented patients: A systematic review. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44:143-147. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12785>
- **Benvenuti** C, Bottà V, Brogginini M, Gambaro V, Lodi F, Valenti M. The pharmacokinetics of clonazepam after oral and sublingual administration to volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;37(6):617-9. PMID: 2575522.
- **Martucci** N, Manna V, Agnoli A. A clinical and neurophysiological evaluation of clonazepam, a new thienodiazepine derivative. *Int Clin Psychopharmacol.* 1987 Apr;2(2):121-8. doi: 10.1097/00004850-198704000-00005.
- **Zaporowska-Stachowiak** I, Szymański K, Oduah MT, Stachowiak-Szymczak K, Łuczak J, Sopata M. Midazolam: Safety of use in palliative care: A systematic critical review. *Biomed Pharmacother.* 2019 Jun;114:108838. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108838.
- **Knoester** PD, Jonker DM, Van Der Hoeven RT, Vermeij TA, Edelbroek PM, Brekelmans GJ, de Haan GJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Midazolam administered as a concentrated intranasal spray. A study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 May;53(5):501-7. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01588.x.
- **Nordt** SP, Clark RF. Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med.* 1997 May-Jun;15(3):357-65. doi: 10.1016/s0736-4679(97)00022-x.
- **Rignell** L, Mikati M, Wertsén M, Hägglin C. Sedation with orally administered Midazolam in elderly dental patients with major neurocognitive disorder. *Gerodontology.* 2017 Sep;34(3):299-305. doi: 10.1111/ger.12262.
- **Koepke** HH, Gold RL, Linden ME, Lion JR, Rickels K. Multicenter controlled study of oxazepam in anxious elderly outpatients. *Psychosomatics.* 1982 Jun;23(6):641-5. doi: 10.1016/S0033-3182(82)73363-8.
- **Rickeis** K, Csanalosi I, Pereira-Ogan JA, Parish L, Bell PJ. Lorazepam in Anxiety: A Controlled Study. *Journal of International Medical Research.* 1974;2(1):20-25. doi:10.1177/030006057400200104.
- **Martucci** N, Manna V, Agnoli A. A clinical and neurophysiological evaluation of clonazepam, a new thienodiazepine derivative. *International Clinical Psychopharmacology.* 1987 Apr;2(2):121-128. DOI: 10.1097/00004850-198704000-00005.
- **Michelon** H. , Pons-Peyneau C., Mathilde Gourdon M., Le Dastumer B, Teillet L, Herr M. ,Off-label use of Midazolam in older inpatients: analysis of prescribing practices in a French hospital (MIDnight study). *Fundamental & Clinical Pharmacology* 34 (2020) 515-517
- **Morimoto** Y., Hayashi, M., Yao, Y. et al. Comparison of intravenous sedation using Midazolam versus dexmedetomidine in elderly patients with dementia: a randomized cross-over trial. *Sci Rep* 12, 6293 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10167-2>
- **Beck** H, Salom M, Holzer J. Midazolam dosage studies in institutionalized geriatric patients. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;16 Suppl 1(Suppl 1):133S-137S. doi: 10.1111/j.1365-2125.1983.tb02284.x.

- **Markota** M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies. *Mayo Clin Proc.* 2016 Nov;91(11):1632–1639. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.07.024
- **Wright** A, Diebold J, Otal J, Stoneman C, Wong J, Wallace C, Duffett M. The Effect of Melatonin on Benzodiazepine Discontinuation and Sleep Quality in Adults Attempting to Discontinue Benzodiazepines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2015 Dec;32(12):1009–18. doi: 10.1007/s40266-015-0322-5.
- **Olde Rikkert** MG, Rigaud AS. Melatonin in elderly patients with insomnia. A systematic review. *Z Gerontol Geriatr.* 2001 Dec;34(6):491–7. doi: 10.1007/s003910170025.
- **Garzón** C, Guerrero JM, Aramburu O, Guzmán T. Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aging Clin Exp Res.* 2009 Feb;21(1):38–42. doi: 10.1007/BF03324897.

B. Hypnotiques

- **Louzada** L L, Machado F V, Quintas J L, SILVA M, The efficacy and safety of zolpidiem and zopiclone to treat inomnia in Alzheimer'sdisease : a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial *Neuropsychopharmacology*(2022)47 :570–579
- **Huo** S, Cheng L, Li S, Xu F. Effects of eszopiclone on sleep quality and cognitive function in elderly patients with Alzheimer's disease and sleep disorder: A randomized controlled trial. *Brain Behav.* 2022 Feb;12(2):e2488. doi: 10.1002/brb3.2488. Epub 2022 Jan 18.
- **Richardson** Non BZ Hypnotic use for sleep disturbance dementia Health Technologuy Assement 2021
- **Louzada** et Al. Zopiclone to treat insomnia in olders adults: a systematic review *European Neuropsychopharmacology* 50(2021) 75–92
- **Laroche** Adverse drug reactions in patients Alzheimer's disease and related dementia in France : a national multicentric cross-sectional study. *Pharmacoepidemiology and drug Safety* (2013); 22: 952–960
- **Gao** F, Liu T, Tuo M, Chi S The role of orexin in Alzheimer disease: from sleep-wake distrurbance tot therapeutic target. *Neurosci Lett.*2021Nov20;765:136247
- **Herring** WJ, Ceesay P, Snyder E, Bliwise D, Budd K, Hutzelmann J, Stevens J, Lines C, Michelson D. Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia: a randomized trial. *Alzheimers Dement.* 2020 Mar;16(3):541–551
- **HAS** 2006 Recommandations sur la prise en charge de l'insomnie du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale.
- **Cochrane** Pharmacology of sleep disturbance in dementia 2016
- **Lancet** commission Dementia, prevention and care 2020

4. ANTICOMITIAUX ET THYMOREGULATEURS

Coordinatrice du groupe de travail (GT) : Dr Louchart de la Chapelle (psychiatre, gériatre, CHPG Monaco)

Participants du GT : Dr Benjamin Jacquet (gériatre, CHPG Monaco), Dr Amélie Liou-Schischmanoff (pharmacien, GH Pitié Salpêtrière, Paris), Dr Serena Romani (gériatre, CHPG Monaco)

Relecteur externe : Dr Céline Guillemaud (gériatre, CH Laval)

L'efficacité des thymorégulateurs et des antiépileptiques dans le traitement des Symptômes Psycho Comportementaux (SPC) associés aux maladies neurocognitives a fait l'objet de peu d'études, en particulier celles répondant aux critères de niveaux de preuve élevés. Cette situation découle probablement de l'utilisation limitée de ces classes thérapeutiques, généralement réservées à des situations spécifiques ou lorsque d'autres traitements se révèlent inefficaces. Sept molécules ont été examinées : **le lithium, l'acide valproïque, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la lamotrigine, le topiramate et le zonisamide**. Les études portant sur la gabapentine et la prégaline n'ont pas satisfait aux critères des niveaux de preuve 1 et 2.

a) Lithium :

Deux études (Devanand et al, 2018 ; 2022) ont exploré l'utilisation du lithium dans le traitement des troubles du comportement chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. Elles ont examiné l'effet du lithium à des doses faibles (de 150 à 600 mg par jour en libération immédiate) sur cette population. Aucune amélioration significative de l'agitation ou de l'agressivité n'a été observée, bien que le traitement ait été bien toléré. Les auteurs ont cependant noté une amélioration clinique globale sur l'échelle CGI, notamment un potentiel effet sur les symptômes délirants. Des recherches complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces observations.

b) Acide valproïque :

Une revue générale (Baillon et al, 2018) a synthétisé les résultats des études portant sur l'efficacité du valproate dans le traitement de l'agitation, concluant à son inefficacité. De plus, les patients traités avec cette molécule présentaient un nombre accru d'effets indésirables, dont certains sévères. Sur le plan pratique, en raison de ce profil de tolérance défavorable et de l'absence d'effets significatifs sur les SPC, il est recommandé de ne pas prescrire cette molécule dans le traitement de l'agitation. Toutefois, il est important de souligner que ces conclusions, bien que basées sur les données de la littérature, semblent présenter certaines divergences par rapport aux pratiques cliniques. En effet, même avec une marge thérapeutique étroite, l'acide valproïque pourrait être envisagé dans certaines situations de troubles du comportement productifs, notamment lorsque d'autres traitements montrent une efficacité limitée, sous réserve d'une surveillance étroite des effets secondaires « voir document annexe des recommandations « Questions Delphi ».

c) Carbamazépine :

Il s'agit de la molécule la plus étudiée. Une revue de la littérature (Chen et al., 2021) a synthétisé les études évaluant l'efficacité de différents traitements sur les SPC, en regardant particulièrement les effets sur l'agitation et l'agressivité, dans un but de développer un algorithme thérapeutique. Suite à cette synthèse, il a été suggéré que la carbamazépine pourrait être envisagée en tant que 7e option de traitement, à une posologie comprise entre 100 et 400mg par jour. Toutefois, il est essentiel de noter que, bien que plusieurs études aient montré une amélioration statistiquement significative avec la carbamazépine, son utilisation peut être délicate (perturbations du bilan ionique, du bilan hépatique, interactions médicamenteuses...). Par conséquent, le recours à cette molécule ne devrait pas être envisagé « voir document annexe des recommandations « Questions Delphi ».

d) Oxcarbazépine :

Cette molécule ne peut actuellement être recommandée en raison des données disponibles dans la littérature, qui se limitent à une seule étude négative sur l'agitation et l'agressivité, datant de 2009 (Sommer et al., 2009).

e) Lamotrigine :

La lamotrigine ne bénéficie pas de données suffisantes pour recommander son utilisation, malgré un bon profil de tolérance (Suzuki et al., 2015). Cependant, selon le consensus d'experts, l'utilisation de cette molécule peut être recommandée chez les patients ayant des antécédents de troubles bipolaires et manifestant des symptômes productifs tels que l'agitation, l'agressivité ou l'irritabilité (voir document annexe des recommandations « Questions Delphi »).

f) Topiramate :

L'efficacité du topiramate a été évaluée en le comparant à la rispéridone (Mowla et al., 2010), chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Les résultats ont montré que le topiramate avait une efficacité comparable à celle de la rispéridone. Cependant, en raison de l'absence de données suffisantes, il n'est pas possible de recommander l'utilisation de cette molécule.

g) Zonisamide :

Une étude récente (Odawara et al., 2022) a évalué l'efficacité du zonisamide dans le traitement des troubles moteurs, des troubles du comportement et des troubles cognitifs chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ou de la maladie à Corps de Lewy. Les résultats de cette étude ont révélé l'absence d'amélioration des SPC, tandis qu'ils ont mis en évidence une amélioration significative du score moteur selon l'UPRDS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).

h) La Gabapentine et la Prégabaline :

Il convient de noter que ni la gabapentine ni la prégabaline n'ont fait l'objet d'études de niveau 1 ou 2 pour le traitement des troubles du comportement. Néanmoins, le consensus des experts a conduit à l'identification des possibilités thérapeutiques suivantes : l'utilisation de la gabapentine à des doses modérées (jusqu'à 300 mg/jour) pourrait être envisagée pour la déambulation, tandis que la prégabaline pourrait être considérée pour l'agitation anxieuse (voir document annexe des recommandations « Questions Delphi »).

i) Conclusion

À l'heure actuelle, les résultats des études ne permettent pas de désigner une molécule de la classe des thymorégulateurs ou des antiépileptiques ayant démontré une efficacité statistiquement solide. Néanmoins, la disparité entre les résultats de ces études et les observations issues de la pratique clinique souligne l'importance de l'évaluation individuelle des bénéfices et des risques pour chaque patient.

Synthèse : Aide à la prescription d'un thymorégulateur ou antiépileptique quand indiqué :

Molécule	Dose initiale	Augmentation par palier*	Prises par jour	Dose maximale conseillée	Temps pour évaluer l'efficacité	Durée de prescription
Acide Valproïque	250 mg	Pallier de 250 mg tous les 7 jours	1 à 3 fois	1000 mg par jour	*	Selon évolution clinique
Lamotrigine	25 mg	Pallier de 25 mg tous les 15 jours	1 à 2 fois	200 mg par jour	*	Selon évolution clinique
Gabapentine	100 mg	100 mg en fonction tolérance et réponse	1 à 3 fois	300 mg par jour	*	Selon évolution clinique
Prégabaline	25 mg	25 mg en fonction tolérance et réponse	1 à 3 fois	600 mg par jour	*	Selon évolution clinique

*Grande variabilité interindividuelle : La posologie choisie doit être établie et contrôlée régulièrement avec une adaptation progressive des doses.

Possibilité de s'aider des dosages sanguins (Ac Valproïque, Lamotrigine) surtout lors de l'initiation du traitement afin de limiter la toxicité liée au surdosage et/ou vérifier l'observance

	Acide valproïque	Lamotrigine	Gabapentine	Prégabaline
Mécanisme d'action				
	GABA mimétique indirect Antagoniste Glutamate Inhibition canaux Na et Ca Inhibiteur enzymatique	Inhibition des canaux Na et CA Antagoniste Glutamate	GABA mimétique indirect Interaction canaux Ca	GABA mimétique indirect Interaction canaux Ca
Prescription				
Posologie	250-1000 mg	25-200 mg	100-300 mg	150-600 mg
Galénique	Comprimé Solution buvable	Comprimé	Comprimé à 10 mg Non sécable Comprimé à 50 mg sécables	Comprimé pelliculé à 3,5 mg Comprimé sécable à 7,5 mg Comprimé pelliculé à 7,5 mg
Demi-vie	15-17 h	24- 37 h	5-7 h	6 h
Pic plasmatique	1-4 h	2,5 h	2-3 h	1 h
Insuffisance rénale	Prudence	Prudence	Prudence	Prudence
Effets secondaires				
Sédation	+		+	+
Œdème périphérique			+	
Asthénie	+		+	+
Toxicité cutanée *	+	++ Surtout dans les 8 premières semaines		+

* Risque de Toxicité cutanée augmentée en cas d'association Lamotrigine +Acide Valproïque +++

**Mécanismes d'action non encore parfaitement élucidés

Références bibliographiques

- **Baillon** SF, Narayana U, Luxenberg JS, Clifton AV. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 ; 10(10):CD003945.
- **Chen** A, Copeli F, Metzger E, Cloutier A, Osser DN. The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program: An update on management of behavioral and psychological symptoms in dementia. *Psychiatry Res.* 2021 Jan; 295:113641.
- **Devanand** DP, Crocco E, Forester BP, Husain MM, Lee S, Vahia IV, Andrews H, Simon-Pearson L, Imran N, Luca L, Huey ED, Deliyannides DA, Pelton GH. Low Dose Lithium Treatment of Behavioral Complications in Alzheimer's Disease: Lit-AD Randomized Clinical Trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2022 Jan;30(1):32–42.
- **Devanand** DP, Strickler JG, Huey ED, Crocco E, Forester BP, Husain MM, Vahia IV, Andrews H, Wall MM, Pelton GH. Lithium Treatment for Agitation in Alzheimer's disease (Lit-AD): Clinical rationale and study design. *Contemp Clin Trials.* 2018 Aug;71:33–39.
- **Mowla** A, Pani A. Comparison of topiramate and risperidone for the treatment of behavioral disturbances of patients with Alzheimer disease: a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2010 Feb;30(1):40–3.
- **Odawara** T, Hasegawa K, Kajiwara R, Takeuchi H, Tagawa M, Kosaka K, Murata M. Long-Term Efficacy and Safety of Zonisamide for Treatment of Parkinsonism in Patients With Dementia With Lewy Bodies: An Open-Label Extension of a Phase three Randomized Controlled Trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2022 Mar;30(3):314–328.
- **Sommer** OH, Aga O, Cvancarova M, Olsen IC, Selbaek G, Engedal K. Effect of oxcarbazepine in the treatment of agitation and aggression in severe dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;27(2):155–63.
- **Suzuki** H, Gen K. Clinical efficacy of lamotrigine and changes in the dosages of concomitantly used psychotropic drugs in Alzheimer's disease with behavioural and psychological symptoms of dementia: a preliminary open-label trial. *Psychogeriatrics.* 2015 Mar;15(1):32–7.

5. BON USAGE DU DOSAGE PLASMATIQUE DES PSYCHOTROPES DANS LA GESTION PSYCHOPHARMACOLOGIQUE DES SPC DES MALADIES NEUROCOGNITIVES

Alexis Lepetit, psychiatre, CHU Lyon
Relecteur Dr Jean Roche (Psychiatre, Gériatre, CHU Lille)

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) traduction du terme « therapeutic drug monitoring » consiste en un dosage plasmatique du principe actif du médicament et, le cas échéant, de son ou ses métabolites actifs.

D'une manière générale, cet examen peut être pratiqué dans plusieurs cas de figure ¹ :

- Doute sur l'observance malgré l'interrogatoire du patient et de son entourage
- Suspicion de surdosage médicamenteux
- Survenue d'effets indésirables à des posologies faibles et donc doute sur un profil de métaboliseur lent
- Résistance thérapeutique et doute sur un profil de métaboliseur rapide ou ultra-rapide
- Certaines molécules à la surveillance biologique obligatoire (sels de lithium)
- Introduction ou retrait d'un autre médicament inducteur ou inhibiteur enzymatique dans l'ordonnance du patient
- Patient ayant subi une résection gastro-intestinale ou une chirurgie bariatrique

Le STP est également particulièrement recommandé dans certaines populations spécifiques notamment la population âgée¹.

L'utilisation du STP dans la gestion psychopharmacologique des symptômes psychocomportementaux des maladies neuro-évolutives est possible mais **doit tenir compte des informations et limitations suivantes pour maintenir la pertinence de cet examen paraclinique et son interprétabilité :**

- Le prélèvement sanguin doit être réalisé dans l'immense majorité des cas juste **avant la prochaine prise du traitement car le résultat attendu doit être un taux résiduel du principe actif**. Il est donc plus complexe de réaliser cet examen pour des traitements en prise vespérale ou nocturne (par exemple la mirtazapine ou l'agomélatine). De plus son interprétabilité (en dehors de la question de la toxicité) est compromise pour les traitements pris plusieurs fois par jour.
- Les résultats rendus par les laboratoires indiquent généralement 2 normes
 - Des normes d'efficacité avec un minimum et un maximum. **Dans le cas des psychotropes utilisés pour la gestion des symptômes psychocomportementaux des maladies neuroévolutives, ces normes ne peuvent pas être utilisées car elles ont été établies pour des patients souffrant de troubles psychiatriques (trouble dépressif caractérisé pour les antidépresseurs, schizophrénie pour les antipsychotiques) et indemnes de pathologie neuro-évolutive.**
 - Un seuil de toxicité avec une valeur au-delà de laquelle des effets toxiques de la molécule sont très probables. **C'est généralement cette valeur qui est la seule utilisable pour la gestion psychopharmacologique des symptômes psychocomportementaux des maladies neuro-évolutives.**

NB : les normes présentées généralement sur les comptes-rendus des laboratoires français sont issues de la publication de référence sur le sujet de Hiemke et al. 2018¹

En pratique courante, les psychotropes pour lesquels il semble y avoir le plus grand intérêt au STP pour la gestion psychopharmacologique des symptômes psychocomportementaux des maladies neuro-évolutives sont principalement les antidépresseurs. En effet, leur utilisation pour certains symptômes nécessite parfois des posologies assez élevées et un monitoring du taux plasmatique peut s'avérer intéressant pour prévenir le risque de surdosage.

Pour conclure, malgré les limites précédemment exposées et de façon pragmatique, les traitements psychotropes bien tolérés et efficaces chez les personnes âgées (quelles que soient les indications et quelles que soient les molécules) étant peu nombreux, **le STP peut être un outil intéressant pour guider et rassurer le clinicien qui pourrait avoir une appréhension à augmenter la posologie du traitement à une dose inhabituelle dans sa pratique. Cela peut ainsi limiter le risque de pseudo-résistance thérapeutique par insuffisance posologique.**

¹ - Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017 [published correction appears in Pharmacopsychiatry. 2018 Jan;51(1-02):e1. doi: 10.1055/s-0037-1600991]. Pharmacopsychiatry. 2018;51(1-02):9-62. doi:10.1055/s-0043-116492

B. TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE PAR SPC

1. SYMPTÔMES D'AGITATION (SELON CRITÈRES IPA)

Coordinatrice du groupe de travail (GT) : Dr Adélaïde DE MAULEON (gériatre, CHU Toulouse)

Membres du GT : Dr Michelle BAILLY (gériatre, CH Bourg en Bresse), Dr Françoise CAPRIZ (gériatre, CHU Nice), Dr Marion CHARRIER (médecin généraliste), Dr Olivier DRUNAT (gériatre, CH Bretonneau, APHP), Dr Pierre LEYGNAC (gériatre, Institut Camille Miret), Dr Céline MOTTE (gériatre, CHU Nancy), Dr Nadia RAKOTOBE (gériatre, CH G. Claudinon), Pr Maria SOTO MARTIN (gériatre, CHU Toulouse)

Membres sollicités : Dr Julien DA COSTA (psychiatre, CH G. Marchant), Dr Anne-Hélène MONCANY (psychiatre, CH G. Marchant), l'équipe du Centre de Ressources pour les Intervenants auprès des Auteurs de Violences Sexuelles CRIAVS Midi Pyrénées (Toulouse)

Relecteur externe : Alexis Lepetit, psychiatre, CHU Lyon

a) Définition de l'Agitation dans les maladies neurocognitives

Parmi les symptômes psychologiques et comportementaux (SPC), les symptômes d'agitation sont les plus complexes et perturbateurs. L'agitation regroupe un ensemble de manifestations affectives, verbales et motrices telles que l'instabilité psychomotrice, l'agressivité verbale ou physique, l'hyperactivité, les comportements moteurs aberrants, l'errance, les cris, l'irritabilité, l'opposition aux soins et la désinhibition (Cohen-Mansfield et al, 1996). Devant la complexité des symptômes d'agitation, en 2015, l'Association Internationale de Psychogériatrie (IPA) proposait des critères diagnostiques en reconnaissant l'agitation comme une entité clinique dans le cadre de troubles neurocognitifs majeurs (Cummings et al., 2015).

Selon les critères diagnostiques d'agitation de l'International Psychogeriatric Association (IPA), le sujet doit présenter :

- Trouble neurocognitif mineur ou majeur,
- Au moins 1 type d'agitation durant deux semaines :
 - **Activité motrice excessive (AME) :** comportement moteur aberrant, bouger sans arrêt, se balancer, faire des gestes, pointer du doigt, maniérisme répétitif, sans repos, agitation anxieuse, comportement adhésif, vocalisations aberrantes et/ou
 - **Agressivité verbale (AV) :** crier, parler à haute voix d'une manière excessive, grossièreté, hurlement, irritabilité, éclats de voix et/ou
 - **Agressivité physique (AP) :** arracher, bousculer, pousser, résister, frapper, donner des coups de pieds à des personnes ou des objets, érafler, mordre, jeter des objets, se frapper soi-même, claquer des portes, déchirer des choses, détruire des biens, s'opposer aux soins,
- Retentissement majeur pour le patient,
- Non attribuable à une autre étiologie (iatrogénie, pathologie psychiatrique...).

En cas d'agitation, lorsqu'un traitement pharmacologique est indiqué, il est nécessaire de caractériser le symptôme pour choisir le meilleur traitement pharmacologique, notamment la classe thérapeutique la plus adaptée. La caractérisation du symptôme doit préciser :

1. le type et le symptôme d'agitation,
2. la fréquence, la sévérité et le retentissement du symptôme sur le patient et sur les aidants.

b) Agressivité physique

Dans ce chapitre nous traitons l'agressivité « chronique ou persistante ».

[Voir le chapitre « crise comportementale »](#) pour l'agitation/agressivité « aigue/dangereuse ».

Lorsque l'agressivité physique est fréquente, sévère ou avec un retentissement majeur sur l'aidant, un traitement pharmacologique par un **antipsychotique atypique (APA)** est indiqué.

Selon la littérature, l'efficacité jugée est faible à modeste pour quatre antipsychotiques atypiques dans la prise en charge pharmacologique de l'agressivité physique dans les maladies neurocognitives. Les 4 APA étudiés sont : **rispéridone, aripiprazole, olanzapine et quétiapine** (Schneider et al, 2006 ; Schneider

et al., 2006, Maher et al., 2011 ; Ma et al. 2014 ; Yunusa et al., 2019). La revue de la littérature met en avant des effets indésirables importants (Maust et al., 2015 ; Ma et al. 2014), notamment l'augmentation de mortalité, avec un risque proportionnel à la posologie utilisée (Maust et al., 2015 ; Schneider et al., 2005). Des accidents cérébrovasculaires majorés associés à la rispéridone et l'olanzapine ont été décrits (Maher et al., 2011 ; Yunusa et al., 2019). D'après l'évidence scientifique, l'aripiprazole aurait le meilleur profil efficacité/tolérance et l'olanzapine aurait le profil efficacité/tolérance le moins favorable (Muhlbauer et al., 2021). Pour les modalités de prescriptions des APA : [voir chapitre « antipsychotiques »](#).

Les antidépresseurs de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peuvent être proposés dans la prise en charge pharmacologique de l'agressivité physique dans différentes situations :

- Agressivité physique légère à modérée avec un retentissement faible.
- Comme traitement coadjuvant d'un traitement initial par APA dans les situations d'agressivité sévère.
- En cas d'agressivité physique secondaire à une agitation anxieuse, les traitements APA sont indiqués dans un premier temps, mais un traitement de fond de l'anxiété par un antidépresseur de la famille des ISRS doit être prescrit ([voir chapitre « agitation anxieuse »](#)).

Une fois le traitement antidépresseur mis en place depuis une durée suffisamment longue (de 6 à 12 semaines) et suite à l'amélioration de l'agressivité physique, un sevrage progressif de l'APA pourra être débuté.

Les ISRS recommandés en première intention sont : citalopram ou escitalopram (Porsteinsson et al., 2014). Pour les modalités de prescriptions des antidépresseurs de la famille des IRS : [voir chapitre « antidépresseurs »](#).

Concernant le citalopram/escitalopram : une précaution d'emploi est de mise avec **une surveillance du QT à l'instauration**, à 5 demi-vies, et à chaque modification de dose.

Précaution d'emploi de la rispéridone avec l'es/citalopram. Si l'association est inévitable en raison d'une impossibilité à utiliser les antidépresseurs non pourvoyeurs d'un allongement du QT, une surveillance ECG sera nécessaire selon les modalités proposées ci-dessus. Surveillance étroite avec une nouvelle mesure du QTc, à 5 demi-vies, à chaque modification de la rispéridone ou de l'antidépresseur.

Concernant la prescription des **benzodiazépines** dans la prise en charge pharmacologique de l'agressivité physique, la littérature scientifique est défavorable à leur utilisation en raison d'une efficacité modeste au prix d'événements indésirables médicamenteux potentiellement graves (Albrecht et al., 2014 ; Chen et al., 2021 ; Rijkssen et al., 2021 ; White et al., 2017 ; Simpkins et al., 2016).

c) Agressivité verbale

On décrit principalement deux types de symptômes d'agressivité verbale :

- Cris avec insultes,
- Irritabilité.

La prise en charge pharmacologique sera différente selon le type de symptômes d'agressivité verbale.

(1) Cris avec insultes

La prise en charge pharmacologique de première intention repose sur l'utilisation d'un antidépresseur de la famille des ISRS type **citalopram** jusqu'à 20 mg (ou **escitalopram** jusqu'à 10 mg) d'après les données de l'essai thérapeutique CitAD et ses analyses secondaires (Porsteinsson et al., 2014 ; Leonpacher et al., 2016). En cas de contre-indication, de mauvaise tolérance ou d'inefficacité, un autre ISRS, la sertraline peut être indiqué. En cas de contre-indication, de mauvaise tolérance ou d'inefficacité des antidépresseurs de type ISRS utilisés à posologie optimale pendant une durée suffisante de 6 semaines, un autre traitement antidépresseur pourra être proposé tel que **la mirtazapine ou la venlafaxine**. Pour les modalités de prescriptions des antidépresseurs : [voir chapitre « antidépresseurs »](#).

En cas de fréquence, sévérité ou retentissement important, ou encore en cas d'inefficacité des antidépresseurs de type ISRS utilisés à posologie optimale pendant une durée suffisante de 6 semaines, un traitement par APA pourrait être essayé. Pour les modalités de prescriptions des APA : [voir chapitre « antipsychotiques »](#).

(2) Irritabilité

La prise en charge pharmacologique de première intention repose sur l'utilisation d'un antidépresseur de la famille des ISRS type **citalopram** jusqu'à 20 mg (ou **escitalopram** jusqu'à 10 mg) d'après les données de l'essai thérapeutique CitAD et ses analyses secondaires sur l'irritabilité (Porsteinsson et al., 2014 ; Leonpacher et al., 2016 ; Charu et al., 2017). En cas de contre-indication, de mauvaise tolérance ou d'inefficacité, un autre ISRS, la sertraline peut être indiqué. En cas de contre-indication, de mauvaise tolérance ou d'inefficacité des antidépresseurs de type ISRS utilisés à posologie optimale pendant une durée suffisante de 6 semaines, un autre traitement antidépresseur pourra être proposé tel que **la mirtazapine ou la venlafaxine**. Pour les modalités de prescriptions des antidépresseurs : [voir chapitre « antidépresseurs »](#).

d) Agitation anxieuse

L'agitation anxieuse regroupe les comportements d'hyperactivité motrice dus à des symptômes affectifs tels que l'anxiété (trouble anxieux généralisé) et/ou des symptômes dépressifs. La présentation clinique peut varier selon la personnalité antérieure du patient et la sévérité du trouble neurocognitif. Le patient peut présenter des « attaques de panique », un comportement « adhésif », une hyper sollicitation (sollicitations répétées de l'entourage, appels téléphoniques récurrents...), une agitation associée à des plaintes somatiques récurrentes ou encore des insomnies d'endormissement. Aux stades les plus sévères, des présentations plus comportementales sont retrouvées comme le syndrome du « coucher du soleil » (« sundowning » : instabilité motrice de fin de journée), syndrome de Godot (comportement adhésif vis-à-vis d'une personne cible) (Dorey et al., 2019).

La prise en charge pharmacologique de première intention repose sur l'utilisation d'un antidépresseur de la famille des ISRS type **citalopram** jusqu'à 20 mg (ou **escitalopram** jusqu'à 10 mg) d'après les données de l'essai thérapeutique CitAD et ses analyses secondaires sur l'anxiété (Porsteinsson et al., 2014 ; Leonpacher et al., 2016 ; Charu et al., 2017). Cet essai avait utilisé le citalopram à la posologie de 30 mg. Cependant, devant le risque important d'allongement du QT, nous recommandons **l'utilisation du citalopram à la posologie maximale de 20 mg (ou l'escitalopram à la posologie maximale de 10 mg)**. L'efficacité du traitement sera jugée au bout de 6 semaines de traitement à posologie optimale. Pour les modalités de prescriptions des antidépresseurs de la famille des ISRS : [voir chapitre « antidépresseurs »](#).

En attendant l'efficacité du traitement antidépresseur de la famille des ISRS, lorsque les symptômes d'agitation anxieuse sont sévères, un traitement par benzodiazépines peut être proposé. Il faudra utiliser des benzodiazépines à demi vie courte, à la dose la plus faible possible et pour une courte période, dans l'attente de l'efficacité du traitement antidépresseur pendant une durée suffisante de 6 semaines. À l'issue de cette période, il faudra procéder à un sevrage progressif du traitement par benzodiazépines avec, pour objectif, un arrêt total. Pour les modalités de prescriptions des benzodiazépines : [voir chapitre « benzodiazépines »](#).

En cas d'inefficacité du traitement par citalopram ou escitalopram utilisé à posologie optimale pendant une durée suffisante de 6 semaines, l'utilisation d'un autre antidépresseur de la famille des ISRS en monothérapie est recommandée : **la sertraline à la posologie maximale de 200 mg**. La paroxétine et la fluoxétine ne sont pas indiqués à cause de leurs effets secondaires importants (effets anticholinergiques pour la paroxétine et multiples interactions médicamenteuses).

En cas d'inefficacité d'un traitement antidépresseur de la famille des ISRS (citalopram, escitalopram, sertraline) utilisé à posologie optimale pendant une durée suffisante de 6 semaines, l'utilisation d'une autre famille d'antidépresseur est possible : un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) tel que **la venlafaxine** ou un antidépresseur atypique (antidépresseur spécifique noradrénergique et sérotoninergique NaSSA) tel que **la mirtazapine**. Pour les modalités de prescriptions des antidépresseurs : [voir chapitre « antidépresseurs »](#).

En cas de contre-indication, de mauvaise tolérance ou d'inefficacité des antidépresseurs utilisés à posologie optimale pendant une durée suffisante de 6 semaines, un traitement par **trazodone à la posologie maximale de 300 mg** (en 2 ou 3 prises par jour) peut être discuté. Il s'agit d'un traitement antidépresseur de type un SARI (serotonin antagonist and reuptake inhibitor) et antagoniste 5-HT_{2A} ayant des propriétés sédatives et hypnotiques (Grippe et al., 2015), disponible en autorisation d'accès compassionnel (AAC). Devant

le risque important de syndrome sérotoninergique, lorsqu'un traitement par trazodone est introduit, les autres traitements antidépresseurs de type ISRS et IRSNa doivent être sevrés. Pour les modalités de prescriptions des antidépresseurs : [voir chapitre « antidépresseurs »](#).

En cas d'agitation anxieuse très sévère ou avec un retentissement majeur malgré un traitement antidépresseur de la famille des ISRS (citalopram, escitalopram, sertraline) à posologie optimale pendant une durée suffisante de 6 semaines, un traitement par **APA** peut être proposé comme traitement co-adjuvant. Les traitements recommandés dans cette situation sont : **aripiprazole** de 5 à 10 mg ou **quétiapine** LP 50 à 150 mg par jour (Maher et al., 2011). Pour les modalités de prescriptions des APA : [voir chapitre « antipsychotiques »](#).

Aucune étude n'a été réalisée concernant l'utilisation de la **prégabaline** dans le traitement de l'agitation anxieuse chez les sujets ayant une maladie neurocognitive (Supasitthumrong et al., 2019). Elle est indiquée dans le trouble anxieux généralisé chez des sujets ne présentant pas de troubles neurocognitifs (Generoso et al., 2017). Ce traitement peut être envisagé après échec des différentes lignes de thérapeutiques utilisées à posologie optimale pendant une durée suffisante, lorsqu'une douleur neuropathique ou une épilepsie est associée. Pour les modalités de prescriptions de la prégabaline : [voir chapitre « anti comitiaux et thymorégulateurs »](#).

e) Comportement moteur aberrant (CMA) ou activité motrice excessive (AME)

Les comportements moteurs aberrants (CMA) ou l'activité motrice excessive (AME) regroupent la déambulation, la manipulation aberrante des objets, l'agitation psychomotrice, les comportements adhésifs ou encore les vocalisations aberrantes. Les CMA ou l'AME peuvent apparaître dans trois cas de figure, non exclusifs les uns des autres, secondairement à (Dorey et al., 2019) :

1. Une désorientation spatiotemporelle et l'amnésie qui peuvent conduire le patient à des conduites d'exploration plus ou moins aléatoires,
2. Un souvenir qui engage le patient à une activité inadaptée au moment et/ou à l'environnement actuel (par exemple une activité de bricolage avec manipulation des objets),
3. Un autre SPC comme l'anxiété.
4. Une Akathisie iatrogène (même si cet effet est plus observé chez le patient jeune)

La prise en charge pharmacologique varie selon le type de CMA ou d'AME.

Si les CMA ou l'AME se sont pas secondaires à un autre SPC (c'est-à-dire dans les cas de figures 1 et 2) il n'y a pas d'indication à un traitement pharmacologique, **seules les approches non pharmacologiques sont indiquées**.

En cas de cas de déambulation sévère et d'échec des approches non pharmacologiques, l'avis des experts propose l'utilisation de la **gabapentine** jusqu'à 300 mg/jour ou de l'acide valproïque. Pour les modalités de prescriptions de la gabapentine et de l'acide valproïque : [voir chapitre « anti comitiaux et thymorégulateurs »](#).

f) Cris

On décrit principalement trois types de symptômes de cris selon leur origine :

- Les cris liés à l'anxiété : demande d'attention, souffrance morale, vocalisations et appels au secours répétés,
- Les cris secondaires à une douleur ou un inconfort somatique,
- Les vocalisations « stéréotypées » aberrantes.

La prise en charge pharmacologique des cris varie selon le type de symptômes.

- En cas de cris secondaires à une anxiété, le traitement pharmacologique est identique à celui de l'agitation anxieuse ([cf. paragraphe « agitation anxieuse »](#)).
- En cas de cris liés à une douleur ou un inconfort somatique, le traitement pharmacologique repose sur un traitement antalgique optimal.
- En cas de vocalisations « stéréotypées » aberrantes, il n'y a pas d'indication à un traitement pharmacologique, **seules les approches non pharmacologiques sont indiquées**.

Parmi celles-ci, plusieurs cas report et séries de cas évoquent l'efficacité de l'**électroconvulsivothérapie** (ECT) (Lau et al., 2017). L'utilisation de cette technique nécessite la disponibilité d'un plateau de neurostimulation et l'absence de contre-indication à l'ECT et à l'induction anesthésique. L'ECT est

généralement bien tolérés chez les personnes âgées, cependant une attention toute particulière doit être portée à l'iatrogénie des transports liés à la réalisation de l'ECT du fait de protocole incluant souvent au début deux voire trois séances par semaine.

g) Opposition à l'aide ou aux soins

On décrit plusieurs types d'opposition à l'aide ou aux soins :

- Les idées délirantes de persécution,
- L'agressivité physique,
- L'appréhension ou l'anxiété.

La prise en charge pharmacologique de l'opposition à l'aide ou aux soins varie selon l'étiologie.

En cas d'opposition à l'aide ou aux soins secondaire à des idées délirantes de persécution, le traitement pharmacologique est identique à celui des idées délirantes ([« voir « hallucinations et délires »](#)).

En cas d'agressivité physique associée à l'opposition à l'aide ou aux soins, le traitement pharmacologique est identique à celui de l'agressivité physique ([cf. paragraphe « agressivité physique »](#)). Selon l'APA choisi, il peut être nécessaire d'administrer le traitement pharmacologique au moins une heure avant la toilette ou les soins.

En cas d'opposition à l'aide ou aux soins secondaire à de l'appréhension ou de l'anxiété, le traitement pharmacologique est identique à celui de l'agitation anxieuse ([cf. paragraphe « agitation anxieuse »](#)).

Si l'opposition à l'aide ou aux soins n'est pas due à des idées délirantes, à de l'appréhension ou de l'anxiété et en absence d'agressivité physique, il n'y a pas d'indication à un traitement pharmacologique, **seules les approches non pharmacologiques sont indiquées.**

h) Comportements sexuels inappropriés (CSI)

Les comportements sexuels inappropriés (CSI) incluent une apparente perte de contrôle ou une recherche d'intimité inadaptée par rapport au contexte social ou par rapport au partenaire impliqué. Le CSI peut être suggestif ou explicite. Ils sont plus fréquents chez les hommes. Quatre types de CSI peuvent être distingués (Knight et al. 2008) :

- Le commentaire verbal,
- Le comportement sans contact sur autrui,
- L'exhibition,
- Le comportement avec contact sur autrui.

La prise en charge pharmacologique des CSI repose sur plusieurs niveaux de prise en charge (Sarangi et al., 2021 ; Burley et al., 2022). Le groupe de travail souligne que certains traitements peuvent être pourvoyeurs d'effets indésirables à type de CSI (tel que les agonistes dopaminergiques, la dopathérapie, la prégabaline).

Le premier niveau de prise en charge pharmacologique des CSI repose sur l'utilisation d'un anti dépresseur de la famille des ISRS : **la paroxétine** jusqu'à 20 mg. L'effet recherché est la diminution des pulsions et de la libido. En dehors de l'indication dans les CSI, la paroxétine n'est pas indiquée à cause de ses effets secondaires importants (effets anticholinergiques et multiples interactions médicamenteuses).

En cas de mauvaise tolérance de la paroxétine, un autre antidépresseur de la famille des ISRS peut être utilisé tel que le **citalopram** jusqu'à 20 mg, **l'escitalopram** jusqu'à 10 mg ou **la sertraline**. Pour les modalités de prescriptions des antidépresseurs de la famille des IRS : [voir chapitre « antidépresseurs »](#).

En cas d'inefficacité du traitement par paroxétine ou d'un autre ISRS utilisé à posologie optimale pendant une durée suffisante de 6 semaines ou de retentissement majeur, le traitement pharmacologique des CSI repose alors sur :

- L'utilisation des APA. Pour les modalités de prescriptions des APA : [voir chapitre « antipsychotiques »](#).
- L'utilisation de traitements hormonaux (cf. tableau 1) :
 - Anti-androgènes type acétate de cyprotérone,
 - Progestatifs de synthèse type acétate de médroxy-progestérone,
 - Analogues de la GnRH type **triptoréline**.

Lors de l'utilisation des traitements hormonaux, un bilan pré thérapeutique est nécessaire incluant un ECG, un bilan biologique (fonction rénale, fonction hépato-cellulaire, glycémie, calcémie) et une IRM cérébrale (à renouvellement à 5 ans puis tous les 2 ans en cas de traitement prolongé par acétate de cyprotérone).

L'effet attendu des traitements hormonaux est la diminution de la testostérone et de la libido. Ils sont contre indiqués en cas d'évènement thrombo-embolique. Les experts attirent l'attention sur le questionnement éthique soulevé par l'utilisation de ces molécules. Une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avant l'utilisation de telles molécules est recommandé (lien possible avec le Centre de Ressources pour les Intervenants auprès des Auteurs de Violences Sexuelles : CRIAVS) (FFCRIAVS ; Delarue et al., 2018).

L'avis des experts ne recommande pas l'utilisation d'un des traitements pharmacologiques par rapport à l'autre.

Tableau 1. Modalités de prescriptions des traitements hormonaux dans la prise en charge pharmacologique des CSI.

Traitement hormonal	Dose initiale	Augmentation par palier	Prises par jour	Dose maximale	Temps pour évaluer efficacité	Surveillance
Acétate de médroxy-progestérone (DEPO PROVEDA®)	150 mg IM		1 fois toutes les 12 semaines		2 semaines à partir de la dose optimale	Sédation, prise de poids, dépression, hyperglycémie, céphalées, douleurs abdominales
Acétate de cyprotérone (ANDROCUR®)	50 mg le matin PO	50 mg toutes les 3 jours	1 fois par jour	200 mg par jour	4 semaines à partir de la dose optimale	Méningiome* (attestation annuelle co-signée par le patient), gynécomastie, hyperglycémie, hépatotoxicité, risque thrombo-embolique, prise de poids, ostéoporose, dépression
Triptoréline** (SALVACYL®)	11,25 mg IM		1 fois toutes les 12 semaines		2 semaines à partir de la dose optimale	Bouffées de chaleur, paresthésies des MI, dépression, HTA, ostéoporose, dépression, allongement du QT, risque initial d'augmentation du taux de testostérone

* Réalisation d'une IRM cérébrale avant l'introduction de traitement et au cours du suivi en cas de traitement prolongé (IRM à 5 ans puis tous les 2 ans).

***À l'initiation et à l'arrêt, nécessité d'une couverture par un traitement anti androgène pour éviter l'effet rebond (flare-up) et majoration des CSI avec un avis spécialisé du CRIAVS.

En cas d'inefficacité du traitement pharmacologique utilisé pendant une durée suffisante et à posologie optimale, de contre-indication ou de mauvaise tolérance des différents paliers de la prise en charge pharmacologique des CSI, un autre antidépresseur type trazodone peut être discuté. Cette molécule est disponible en autorisation d'accès compassionnel (AAC). Pour les modalités de prescriptions des antidépresseurs : [voir chapitre « antidépresseurs »](#).

En cas de CSI chez la femme, il n'existe aucune donnée dans la littérature. L'avis du groupe de travail propose l'utilisation d'un antidépresseur de la famille des ISRS type paroxétine jusqu'à la posologie de 20 mg. Pour les modalités de prescriptions des antidépresseurs de la famille des ISRS : [voir chapitre « antidépresseurs »](#).

En cas d'inefficacité du traitement par paroxétine utilisé à posologie optimale pendant une durée suffisante de 6 semaines ou de retentissement majeur, l'utilisation d'un anti-androgène pourra être discuté.

Pour le traitement des CSI chez le patient atteint d'une dégénérescence lobaire fronto-temporale, [voir le chapitre correspondant](#).

Références bibliographiques

- **Albrecht** B, Staiger P, Hall K et al. Benzodiazepine use and aggressive behaviour: a systematic review. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2014; 38(12): 1096–114.
- **Burley** C, Burns K, Brodaty H. Pharmacological and nonpharmacological approaches to reduce disinhibited behaviors in dementia: a systematic review. *International Psychogeriatrics* (2022), 34:4, 335–351
- **Charu**, V. et al. (2017). Characterizing highly benefited patients in randomized clinical trials. *International Journal of Biostatistics*, 13. doi: 10.1515/ijb-2016-0045.
- **Chen** A, Copeli F, Metzger E, Cloutier A, Osser D. The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South Shore program: an update on management of behavioral and psychological symptoms in dementia. *Psychiatry research*. 2021; 295: 113641.
- **Cohen-Mansfield** J. Conceptualization of agitation: results based on the Cohen-Mansfield agitation inventory and the agitation behavior mapping instrument. *Int Psychogeriatr* 1996;8(Suppl 3):309–15
- **Cummings** J, Mintzer J, Brodaty H, Sano M, Banerjee S, Devanand DP, et al. Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. *Int Psychogeriatr*. 2015;27(1):7–17.
- **Delarue**, JM, et al. Auteurs de violences sexuelles : prévention, évaluation, prise en charge. Rapport de la Commission d'audition du 17 juin 2018. Paris : Audition Publique,, Auteurs de Violences Sexuelles : Prévention, évaluation, prise en charge, 14–15 juin 2018.
- **Dorey** JM, Herrmann M., Schuster JP, von Gunten A, Lepetit A. Stratégies thérapeutiques des troubles psychocomportementaux dans les troubles neurocognitifs de la personne âgée. *EMC Psychiatrie*, 0(0) : 1–13, 2019.
- **Dorey** JM, M. Herrmann, T. Desmidt, M. Soto-Martin. Symptômes neuropsychiatriques des maladies neurodégénératives : quand et comment prescrire les psychotropes ? *Correspondances en Médecine Cognition & Vieillesse* – Vol. IV – n°3 – juillet-septembre 2021
- **FFCRIAVS** – Fédération Française des Centres Ressources pour les Intervenants auprès des Auteurs de Violences Sexuelles : https://www.ffcriavs.org/media/filer_public/71/4a/714aef6-904f-4e28-8e4e7d6f75204c0/plaquette_traitement_pharmaco.pdf
- **Generoso** MB, Alisson P Trevizol, Siegfried Kasper, Hyong J Cho, Quirino Cordeiro, Pedro Shiozawa. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017 Jan;32(1):49–55.
- **Grippe** TC, Goncalves BS, Louzada LL, Quintas JL, Naves JO, Camargos EF, et al. Circadian rhythm in Alzheimer disease after trazodone use. *Chronobiol Int*. 2015;32(9):1311–4.
- **Knight** C, Alderman N, Johnson C, Green S, Birkett-Swan L, Yorstan G. The St Andrew's Sexual Behaviour Assessment (SASBA): development of a standardised recording instrument for the measurement and assessment of challenging sexual behaviour in people with progressive and acquired neurological impairment. *Neuropsychol Rehabil*. 2008;18(2):129–159
- **Lau** TE, Babani PK, McMurray LA. The Treatment of Disruptive Vocalization in Dementia (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) With Electroconvulsive Therapy: A Case Series. *J ECT*. 2017;33(2):e9–e13. doi:10.1097
- **Leonpacher**, A. K. et al. Effects of citalopram on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's dementia: evidence from the CitAD study. *American Journal of Psychiatry*. 2016; 173: 473–480.
- **Ma** H, Huang Y, Cong Z, Wang Y, Jiang W, Gao S, Zhu G. The efficacy and safety of atypical antipsychotics for the treatment of dementia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(3):915–37.
- **Maher** AR, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, Hu JH, Ewing B, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011; 306:1359–9.
- **Maust** DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, Kales HC. Antipsychotics, Other Psychotropics, and the Risk of Death in Patients With Dementia: Number NeSupa2019eded to Harm. *JAMA Psychiatry*. 2015 ; 72:438–445.
- **Muhlbauer** V, Mohler R, Dichter M, Zuidema S, Kopke S, Lujendijk H. Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database systematic reviews*. 2021; 12(12): CD013304.
- **Porsteinsson** AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311:682–91.

- **Rijksen** D, Zuidema Q, de Haas E. Use of benzodiazepines and Z-drugs in nursing home residents with dementia: prevalence and appropriateness. *Journa of Alzheimer's disease reports*. 2021; 5(1): 871–879.
- **Sarangi** A, Jones H, Bangash F, et al. (October 03, 2021) Treatment and Management of Sexual Disinhibition in Elderly Patients With Neurocognitive Disorders. *Cureus* 13(10): e18463. DOI 10.7759/cureus.18463
- **Schneider** LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al, CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006;355:1525–1538.
- **Schneider** LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:191–210.
- **Schneider** LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294(15):1934–1943. doi:10.1001/jama.294.15.1934
- **Simpkins** D, Peisah C, Boyatzis. Behavioral emergency in the elderly: a descriptive study of patients referred to an aggression response team in an acute hospital. *Clinical intervention in aging*. 2016; 31 (11): 1559–1965.
- **Stahl** SM. *Psychopharmacologie essentielle. Le guide du prescripteur*. 6ème edition américaine. Edition Lavoisier Medecine sciences.
- **Stahl** SM. *Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. 4ème edition. Edition Lavoisier Medecine sciences.
- **Sultzer** D, Davis S, Tariot P, Dagerman K, Lebowitz B, Lyketsos C, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry* 2008;165:844–54.
- **Supasitthumrong** T, Blanca M Bolea-Alamanac , Selim Asmer 1, Vincent L Woo, Petal S Abdool , Simon J C Davies . Gabapentin and pregabalin to treat aggressivity in dementia: a systematic review and illustrative case report. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Apr;85(4):690–703.
- **White** N, Leurent B, Lord K and al. The management of behavioral and psychological symptoms of dementia in the acute general medical hospital: a longitudinal cohort study. *International journal of geriatric psychiatry*. 2017; 32(3): 297–305.
- **Yunusa** I, Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Egualé T. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e190828. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0828>

2. HALLUCINATIONS ET DÉLIRES

Coordonnateur du groupe de travail (GT) : Pierre Lavaud, psychiatre, APHP

Participants du GT : Lucile Cormier (neuropsychologue, APHP, Hôpital Corentin Celton), Morgane Frouard (neurologue, UGECAM Bretagne Pays de la Loire), Dominique Huvent-Grelle (gériatre, CHU Lille)

Relecteur externe : Alexis Lepetit, psychiatre, CHU Lyon

a) Définition et description

Les symptômes psychotiques et les hallucinations sont fréquents dans les maladies neurocognitives. Ils s'intègrent dans les complications psycho-comportementales de ce type de maladies.

Les hallucinations sont définies comme la perception d'un objet ou d'un événement en l'absence d'un stimulus externe. Les délires sont des croyances erronées auxquelles le patient adhère, en lien avec des thématiques variées (1). Ces phénomènes reposent sur des mécanismes et des corrélats neurobiologiques variés (2). Leur présence altère fortement la qualité de vie du patient et de son aidant. L'amélioration de leur prise en charge constitue un enjeu majeur dans la prise en charge de ces pathologies.

D'après les résultats de la revue de littérature, selon la méthode PRISMA (voir annexe bibliographie), et depuis 2009, les molécules suivantes ont été étudiées (la majorité en objectif secondaire): risperidone, pimavansérine, mémantine, valproate, citalopram, et lithium.

Plusieurs sociétés savantes ont formulé des recommandations dans le traitement médicamenteux de ce type de trouble. **L'American Psychiatric Association (APA)** a publié en 2017 des recommandations qui concernent l'utilisation des antipsychotiques dans cette indication (3). **La NICE a également formulé des propositions** (4), de même que, en 2019, **l'International Psychogeriatric Association** (5).

b) Concernant les revues systématiques, méta-analyses, révisions Cochrane nous avons retenu :

- la revue de la littérature de la Cochrane publiée en 2021 (Mühlbauer, 2021) : analyse de l'efficacité et de la tolérance d'antipsychotiques typiques (halopéridol) et atypiques (risperidone, olanzapine, aripiprazole, quétiapine) chez 6090 patients avec maladie d'Alzheimer ou trouble neurocognitif vasculaire impliqués dans 26 essais randomisés contre placebo(6). Les auteurs considéraient que le niveau de preuve était faible sur l'amélioration des symptômes psychotiques avec l'halopéridol (SMD=-0.29). Le niveau de preuve était jugé faible quant à une efficacité des antipsychotiques sur les symptômes psychotiques (SMD -0.11)
- la méta-analyse en réseau de Huang et al., 2022 sur 34 essais randomisés incluant 10415 patients comparant l'efficacité des molécules sur les symptômes psychotiques dans les troubles neuro-cognitifs. 22 études portent spécifiquement sur les idées délirantes, 20 sur les hallucinations. Neuf des 34 études sélectionnées ont été publiés depuis 2009 (7). Cette méta- retrouvait une efficacité significative mais faible sur les symptômes psychotiques pour l'aripiprazole (SMD=-0.17), la rispéridone (SMD=-0.15) et l'halopéridol (SMD=-0.29). Par contre la quétiapine et l'olanzapine ne montraient pas de supériorité par rapport au placebo. En outre, la quétiapine était jugée moins efficace que les autres antipsychotiques sur les symptômes psychotiques.
- le profil de tolérance des antipsychotiques doit également être pris en compte. [Voir chapitre des antipsychotiques](#)
- la revue de la littérature publiée en 2023 portant sur l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur les symptômes délirants ou les hallucinations compliquant un trouble neuro-cognitif (8) .

c) Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Donepezil, mémantine et rivastigmine

Dans la méta-analyse de Huang et al. (2022), le donepezil (SMD=-0.30) est retrouvé comme plus efficace que les autres molécules dans le traitement des idées délirantes et des hallucinations et présente, avec l'aripiprazole, le meilleur profil efficacité/tolérance (7).

Une revue de la littérature portant sur l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur les symptômes délirants ou les hallucinations compliquant un trouble neuro-cognitif (8). Elle inclut 12 études portant spécifiquement sur la maladie d'Alzheimer (n=5532). Aucune différence significative entre les types d'inhibiteurs n'est identifiée avec toutefois une taille d'effet supérieure pour la rivastigmine pour les délires (SMD=-0,11) et les hallucinations (SMD= -0,10). L'analyse post hoc retrouve une taille d'effet plus importante

chez les participants présentant à l'inclusion un délire (SMD= -0,13) ou des hallucinations (SMD=-0,17).

Comme indiqué plus haut, les données de la littérature sont en faveur d'une efficacité très modeste de ces traitements anticholinestérasiques. Le délai d'action est probablement plus important qu'avec les antipsychotiques, ce qui n'en fait pas des traitements de la crise. Un autre facteur limitant est leur coût car ils ne sont plus remboursés en France. Concernant les effets secondaires, ils touchent généralement la sphère digestive avec l'apparition de nausées ou de vomissements. Il convient d'être vigilant également notamment en cas d'antécédents cardiovasculaires (effet bradycardisant, risque rare de bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire) ou de coprescriptions de médicaments bradycardisants. Ces traitements sont bien tolérés sur le plan extrapyramidal.

D'après la preuve scientifique existante et la faible utilisation des anticholinestérasiques en France, dans le contexte du déremboursement, les experts ne recommandent pas ce traitement comme première ligne thérapeutique dans l'indication des délires et des hallucinations (Question Delphi).

d) Autres traitements

(1) Les antidépresseurs

Une étude portant sur une analyse secondaire de l'étude CITAD retrouvait une efficacité du citalopram sur la présence de symptômes délirants après 9 semaines de suivi (odds ratio=0,40). Cependant la posologie de citalopram utilisée était de 30mg/j, soit supérieure à la posologie maximum utilisable après 65 ans (maximum 20mg/j) (9). La sertraline peut également être envisagée du fait de son bon profil de tolérance notamment cardiologique. La paroxétine et la mirtazapine ne sont pas préconisées dans cette indication.

Les antidépresseurs (escitalopram, citalopram et sertraline) peuvent être indiqués en première intention en cas de symptômes dépressifs associés aux hallucinations ou au délire, ou en cas de contre-indication au traitement antipsychotique [voir chapitre « antidépresseurs »](#).

(2) Le lithium

Les données sur le lithium sont limitées dans l'indication précise des hallucinations ou du délire. Les données actuelles ne permettent pas de recommander ce traitement dans cette indication.

(3) La pimavansérine

La pimavansérine est une molécule à action spécifique agoniste inverse des récepteurs de la sérotonine (5-HT) 2A. La pimavansérine a démontré une efficacité et une tolérance très intéressantes dans le traitement des symptômes psychotiques dans les TNCM notamment dans la maladie de Parkinson idiopathique mais aussi dans des autres maladies neurocognitives (10, 11). Cependant cette molécule n'a pas l'AMM en France. Ce traitement peut être proposé en cas d'échec ou mauvaise tolérance des APA type clozapine et la quetiapine dans la MCL et/ou TNCM liés à la MP ([voir chapitre « maladie à corps de Lewy »](#)). Ainsi, ce traitement peut actuellement faire l'objet d'une AAC dans les formes réfractaires aux traitements disponibles. Il convient par ailleurs de prendre en compte le long délai d'action de ce traitement ainsi que l'importance de son coût.

e) Certaines classes médicamenteuses ne sont pas recommandées dans le traitement des hallucinations et du délire :

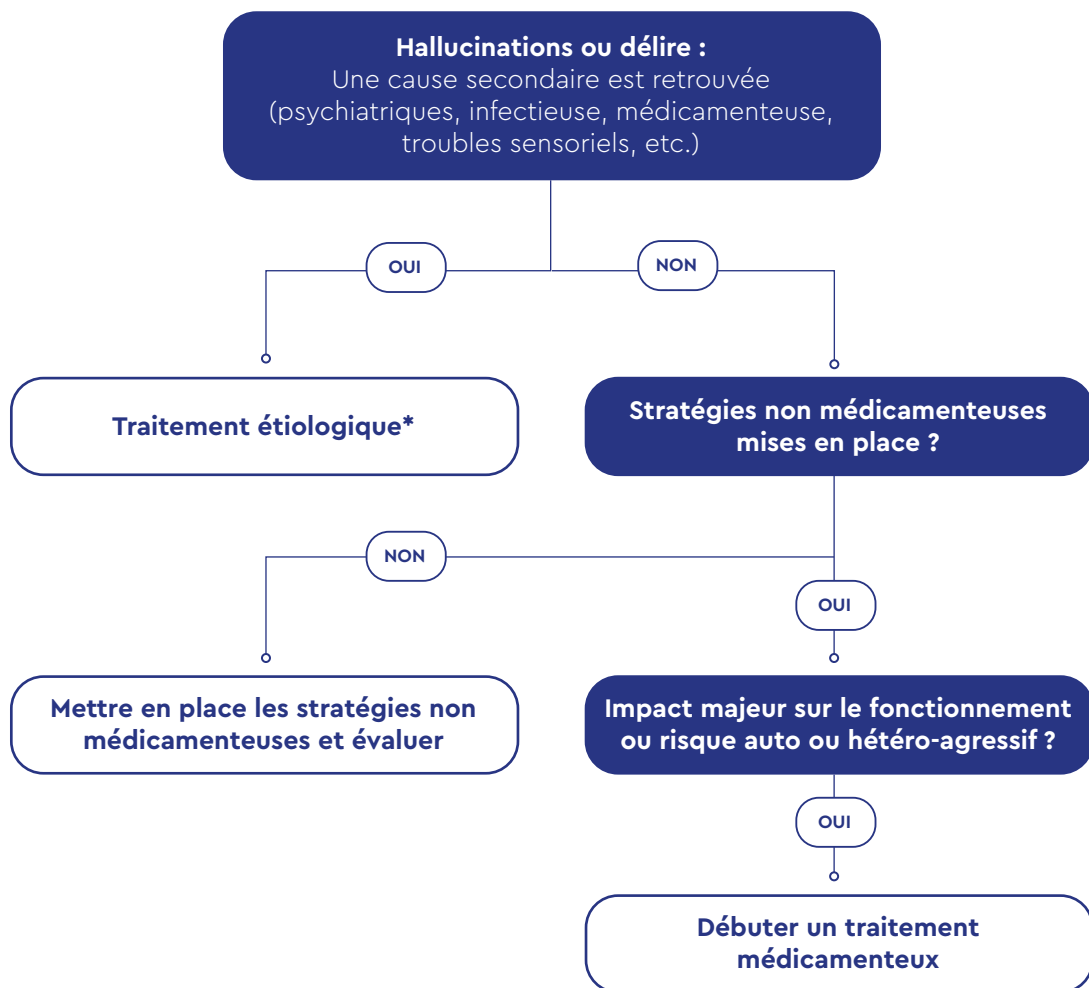
- les antipsychotiques typiques sont à éviter du fait de leur mauvaise tolérance notamment sur le plan cardiovasculaire et neurologique.
- les benzodiazépines et les antiépileptiques ne sont pas indiqués en tant que traitement de des hallucinations ou du délire. Ils peuvent être prescrits en cas de forte participation anxieuse ([voir chapitre « dépression et anxiété »](#)).

f) Recommandations

Dans cette indication, et d'après l'évidence scientifique, les différentes recommandations et de l'expertise du groupe de travail, une classe médicamenteuse est principalement recommandée : les antipsychotiques atypiques.

Devant des idées délirantes et/ou hallucinations de sévérité légère associées à des symptômes anxieux et/ou d'allures dépressifs un traitement par ISRS (citalopram, escitalopram ou sertraline) en monothérapie peuvent être recommandés.

En pratique : proposition d'arbre décisionnel



* Dans certaines occasions, le patient peut recevoir transitoirement un antipsychotique selon les recommandations de prise en charge du syndrome confusionnel aigu

Le traitement médicamenteux ne devra être envisagé qu'après échec des thérapeutiques non médicamenteuses ou en cas d'impact majeur sur le fonctionnement en lien avec la présence d'hallucinations ou de délire.

Le traitement vise moins à diminuer ou faire disparaître les hallucinations ou le délire qu'à permettre au patient de retrouver un confort de vie.

Les APA sont indiqués en première intention en cas de risque hétéro ou auto agressif imminent, en cas de participation anxieuse importante, en cas d'altération franche du fonctionnement liée aux hallucinations ou au délire (refus alimentaire, isolement, etc.) et en dehors de contre-indication (MCL, MP, etc.). Au sein de cette classe médicamenteuse, l'état actuel des données de la littérature ne permet pas de privilégier de manière systématique une molécule rapport aux autres. La mise en place d'une stratégie individualisée centrée sur le patient est à privilégier ([voir chapitre « antipsychotiques et tableaux d'aide à la prescription »](#)).

g) Quels prédicteurs de l'efficacité ?

Pour les antipsychotiques, une amélioration rapide des symptômes est prédictive d'une bonne réponse thérapeutique.

Dans le cas de syndrome délirant, l'absence d'amélioration rapide sur l'irritabilité et la méfiance serait prédictive d'une non-réponse au traitement (12).

Références bibliographiques

1. **Cummings** J, Pinto LC, Cruz M, Fischer CE, Gerritsen DL, Grossberg GT, et al. Criteria for Psychosis in Major and Mild Neurocognitive Disorders: International Psychogeriatric Association (IPA) Consensus Clinical and Research Definition. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. déc 2020;28(12):1256–69.
2. **Ismail** Z, Creese B, Aarsland D, Kales HC, Lyketsos CG, Sweet RA, et al. Psychosis in Alzheimer disease – mechanisms, genetics and therapeutic opportunities. *Nat Rev Neurol*. mars 2022;18(3):131–44.
3. **Reus** VI, Fochtmann LJ, Eyster AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. *Focus Am Psychiatr Publ*. janv 2017;15(1):81–4.
4. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97>.
5. **Kales** HC, Lyketsos CG, Miller EM, Ballard C. Management of behavioral and psychological symptoms in people with Alzheimer's disease: an international Delphi consensus. *Int Psychogeriatr*. janv 2019;31(1):83–90.
6. **Mühlbauer** V, Möhler R, Dichter MN, Zuidema SU, Köpke S, Luijendijk HJ. Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 déc 2021;12(12):CD013304.
7. **Huang** YY, Teng T, Shen XN, Chen SD, Wang RZ, Zhang RQ, et al. Pharmacological treatments for psychotic symptoms in dementia: A systematic review with pairwise and network meta-analysis. *Ageing Res Rev*. mars 2022;75:101568.
8. **d'Angremont** E, Begemann MJH, van Laar T, Sommer IEC. Cholinesterase Inhibitors for Treatment of Psychotic Symptoms in Alzheimer Disease and Parkinson Disease: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 1 août 2023;80(8):813–23.
9. **Leonpacher** AK, Peters ME, Drye LT, Makino KM, Newell JA, Devanand DP, et al. Effects of Citalopram on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Dementia: Evidence From the CitAD Study. *Am J Psychiatry*. 1 mai 2016;173(5):473–80.
10. **Ballard** C, Banister C, Khan Z, Cummings J, Demos G, Coate B, et al. Evaluation of the safety, tolerability, and efficacy of pimavanserin versus placebo in patients with Alzheimer's disease psychosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Neurol*. mars 2018;17(3):213–22.
11. **Tariot** PN, Ballard C, Devanand DP, Cummings JL, Sultzer DL. Pimavanserin and dementia-related psychosis. *Lancet Neurol*. févr 2022;21(2):114–5.
12. **Nagata** T, Shinagawa S, Yoshida K, Noda Y, Shigeta M, Mimura M, et al. Early Improvements of Individual Symptoms With Antipsychotics Predict Subsequent Treatment Response of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease: A Re-Analysis of the CATIE-AD Study. *J Clin Psychiatry*. 11 févr 2020;81(2):19m12961.

3. DÉPRESSION ET ANXIÉTÉ

Coordonnateur du GT : Pr. Gabriel Robert (psychiatre, Centre Hospitalier (CH) Guillaume Rénier, Rennes)

Groupe de travail : 4 gériatres (Dr Raquel Alvarez CH Fougères, Dr Gaëlle Cosqueric CH Fougères, Dr Marie Maudet CH Fougères et Dr Anne-Gaëlle Morin CH Fougères) 6 psychiatres de la personne âgée (Dr Sandra Abou-kassm CH Guillaume Rénier, Rennes, Dr Franz Hozer (APHP Issy-les-Moulineaux), Dr Tristan Mahouet (CH Guillaume Rénier, Rennes), Pr Christophe Arbus (CHU Toulouse), Pr Isabelle Jalenques (CHU Clermont-Ferrand), Robert) et un pharmacien (Dr Mathilde Rojo-bouton CH Guillaume Rénier, Rennes).

Ce chapitre tente de répondre à la question de la place des traitements psychotropes dans le cas de troubles d'allure dépressive ou anxieuse chez un patient atteint de maladie neurocognitive.

En l'absence de preuves scientifiques robustes en faveur de l'emploi d'une molécule précise dans l'épisode dépressif caractérisé (Dudas et al. 2018) et l'anxiété associés à un trouble neurocognitif majeur (TNCM) (*voir annexe recherche bibliographique*), le consensus d'expert recommande l'emploi de certains psychotropes dans ces indications.

En cas de symptômes d'allure dépressif et d'EDC, les antidépresseurs les plus étudiés sont : la Sertraline, l'Escitalopram, la Mirtazapine et la Venlafaxine.

Pour les symptômes de dépression et l'épisode dépressif caractérisé (EDC) dans les TNCM, les antidépresseurs sérotoninergiques, Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) sont les plus recommandés. Parmi, ces ISRS, les plus recommandés sont la sertraline, l'escitalopram et le citalopram. La sertraline offre deux avantages certains : une galénique qui permet une augmentation particulièrement progressive et un effet dromotrope peu important (allongement du QTc, (Beach et al. 2014)) comparativement à l'escitalopram et au citalopram. Cependant, certains patients peuvent développer des symptômes sérotoninergiques potentiellement sévères et invalidants aux ISRS (nausées, anorexie, troubles de l'équilibre) sous sertraline.

Parmi les ISRS, il convient d'éviter la paroxétine (ISRS ayant le plus fort pouvoir anticholinergique) et la fluoxétine (durée de vie longue). Ces 2 molécules ont aussi un effet inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 hépatique source de nombreuses interactions médicamenteuses (Laugesen et al. 2005; Deodhar et al. 2021).

Lorsque l'EDC avec des symptômes anxieux sévères résiste à la prescription de sertraline à doses suffisantes ou bien que celle-ci n'a pas été tolérée, il est classique de prescrire un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) comme la venlafaxine, en respectant les modalités de prescription. Cette recommandation est le résultat de l'expérience clinique du groupe, aucune étude n'a été conduite sur la seconde ligne de traitements médicamenteux antidépresseurs dans cette population.

La mirtazapine est aussi très facilement utilisée lorsque les symptômes prédominants de dépression sont les troubles du sommeil et/ou une perte de poids. La mirtazapine peut aussi être favorisée chez les patients susceptibles de présenter une hyponatrémie (Gheysens, Van Den Eede, et De Picker 2024).

En cas de troubles du comportement d'allure dépressive avec EDC et critères de sévérité (risque suicidaire, dénutrition, anxiété sévère et risque vital engagé à court ou moyen terme), survenant chez une personne avec TNCM, il peut être indiqué un traitement par l'électroconvulsivothérapie (ECT). Certains résultats de la littérature suggèrent une efficacité notamment sur le plan fonctionnel (Bachu et al. 2023) en cas de co-occurrence de TNCM et d'EDC sévère. Il est recommandé de pratiquer des séances unilatérales droites pour réduire le risque de syndrome confusionnel dans cette population particulièrement à risque.

Lorsque l'ECT est contre-indiquée ou bien lorsque celle-ci n'est pas disponible dans un délai court, et que les critères de sévérité sont présents, il est possible de prescrire des antidépresseurs tricycliques dans des conditions strictes et hospitalière de surveillance de la tolérance notamment du risque confusionnel (*Avis d'experts à la question Delphi*). Dans cette indication, les antidépresseurs tricycliques sont indiqués en cas de résistance à deux premières lignes bien conduites d'antidépresseurs autres que les tricycliques, et sous l'avis du psychiatre.

Dans le cadre des troubles d'allure anxieux en lien avec un TNC, les ISRS ont un effet anxiolytique de fond mais ne sont pas utilisables en cas de crise comportementale d'allure anxieuse ([voir chapitre « crise comportementale »](#)). Les IRSNa tels que la venlafaxine peuvent également être utilisés.

Ces molécules antidépressives, du fait de leur effet anxiolytique, sont les traitements de choix pour la prise en charge de fond des troubles anxieux. Les benzodiazépines n'ont aucune d'indication en traitement de fond de l'anxiété mais uniquement en usage ponctuel ([voir chapitre « benzodiazépines »](#)).

La prégabaline n'a pas été sélectionnée dans la revue de la littérature. En cas d'agitation anxieuse, son utilisation peut être envisagée en recours (*Question Delphi Avis d'experts*).

Il n'y a pas d'étude de haut niveau de preuve spécifiquement conduite sur la prégabaline dans la dépression mais seulement des cas cliniques et on rappelle qu'il s'agissait d'un palier antalgique dans l'étude par paliers personnalisés visant à traiter l'agitation (Husebo et al. 2011) mais aussi les symptômes dépressifs et anxieux en maison de retraite (Husebo et al. 2014) ([voir chapitre « thymorégulateur et anticomitiaux »](#) pour l'aide à la prescription).

Références bibliographiques

- **Bachu**, Anil K., Vijaya Padma Kotapati, Tejasvi Kainth, Rikinkumar Patel, Nagy A. Youssef, et Rajesh R. Tampi. 2023. « Electroconvulsive Therapy in Individuals with Dementia/Major NCD Presenting with Behavioral Symptoms: A Systematic Review ». *International Psychogeriatrics*, mai, 1-16. <https://doi.org/10.1017/S104161022300039X>.
- **Beach**, Scott R., William J. Kostis, Christopher M. Celano, James L. Januzzi, Jeremy N. Ruskin, Peter A. Noseworthy, et Jeff C. Huffman. 2014. « Meta-Analysis of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Associated QTc Prolongation ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 75 (5): e441-449. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08672>.
- **Deodhar**, Malavika, Sweilem B. Al Rihani, Lucy Darakjian, Jacques Turgeon, et Veronique Michaud. 2021. « Assessing the Mechanism of Fluoxetine-Mediated CYP2D6 Inhibition ». *Pharmaceutics* 13 (2): 148. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020148>.
- **Dudas**, Robert, Reem Malouf, Jenny McCleery, et Tom Dening. 2018. « Antidepressants for Treating Depression in Dementia ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 8 (8): CD003944. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003944.pub2>.
- **Gheysens**, Tim, Filip Van Den Eede, et Livia De Picker. 2024. « The Risk of Antidepressant-Induced Hyponatremia: A Meta-Analysis of Antidepressant Classes and Compounds ». *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 67 (1): e20. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.11>.
- **Husebo**, B. S., C. Ballard, F. Fritze, R. K. Sandvik, et D. Aarsland. 2014. « Efficacy of Pain Treatment on Mood Syndrome in Patients with Dementia: A Randomized Clinical Trial ». *International Journal of Geriatric Psychiatry* 29 (8): 828-36. <https://doi.org/10.1002/gps.4063>.
- **Husebo**, Bettina S., Clive Ballard, Reidun Sandvik, Odd Bjarte Nilsen, et Dag Aarsland. 2011. « Efficacy of Treating Pain to Reduce Behavioural Disturbances in Residents of Nursing Homes with Dementia: Cluster Randomised Clinical Trial ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 343 (juillet):d4065. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4065>.
- **Laugesen**, S., T. P. Enggaard, R. S. Pedersen, S. H. Sindrup, et K. Brøsen. 2005. « Paroxetine, a Cytochrome P450 2D6 Inhibitor, Diminishes the Stereoselective O-Demethylation and Reduces the Hypoalgesic Effect of Tramadol ». *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 77 (4): 312-23. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.11.002>.

4. APATHIE

Coordonnateur du groupe de travail (GT) : Renaud DAVID (psychiatre, CHU Nice)

Participants du GT : Anamaria BOGDAN (psychiatre, Centre Hospitalier Princesse Grace, Monaco), Bénédicte BATRANCOURT (chercheur, Institut du Cerveau et de la Moelle, Paris), Hélène VILLARS (Gériatre, CHU Toulouse), Idil SEZER (chercheur, Institut du Cerveau et de la Moelle, Paris), Delphine TANGUY (chercheur, Institut du Cerveau et de la Moelle, Paris), Gabriel ROBERT (psychiatre, CHU Rennes), Diane MERINO (psychiatre, CHU Nice), Thomas Desmidt, (psychiatre, CHU Tours)

Relecteur externe : Dr Céline Guillemaud (gériatre, CH Laval)

a) Définition

L'apathie est l'un des symptômes psychologiques et comportementaux (SPC) (ou symptômes neuropsychiatriques) les plus fréquents dans la maladie d'Alzheimer (MA) et les autres maladies neurocognitives (Bogdan et al., 2023). Bien que considérée à tort comme un symptôme peu invalidant de la MA, l'apathie constitue un marqueur établi de la progression de la pathologie (Zhu et al., 2019), en augmentant le risque de perte d'autonomie et de passage en institution.

Malgré le retentissement de l'apathie sur l'évolution de la maladie, les options thérapeutiques restent limitées à ce jour. Les approches non pharmacologiques demeurent donc majoritaires, et sont à initier en priorité (Mueller et al., 2018) ([voir chapitre « traitement non pharmacologique apathie »](#)). De plus, certaines molécules fréquemment prescrites dans les atteintes neurodégénératives, comme les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) pourraient accroître les niveaux d'apathie (Anand et al., 2018). Ce constat doit, de fait, encourager une distinction sémiologique rigoureuse entre le syndrome apathique et le syndrome dépressif, qui présentent des symptômes communs (notamment la perte des intérêts et de la motivation, dénommée aboulie, dans le cas du syndrome dépressif). En revanche, le syndrome dépressif est également caractérisé par une tristesse de l'humeur avec une sensibilité accrue aux émotions négatives et une sensibilité limitée voire absente pour les émotions positives. En revanche, le syndrome apathique inclut un émoussement des affects, traduisant une faible sensibilité pour les affects positifs et négatifs. Plusieurs travaux ont passé en revue les études ayant ciblé spécifiquement les agents pharmacologiques susceptibles de diminuer l'apathie dans les pathologies neurodégénératives. Plusieurs classes pharmacologiques ont été testées dans la prise en charge de l'apathie et sont présentées, avec leur niveau de preuve, dans la revue réalisée (voir annexe de recherche bibliographique) afin de proposer des recommandations.

Finalement, une récente revue de juillet 2023 proposait également un état des lieux des traitements pharmacologiques à considérer dans la prise en charge de l'apathie (Theleritis et al., 2023).

b) Recommandations

À ce jour, d'après la littérature, différentes classes pharmacologiques pourraient constituer des opportunités thérapeutiques dans la prise en charge de l'apathie associée aux maladies neurodégénératives.

Le niveau de preuve le plus haut semble concerner l'utilisation du méthylphénidate dans la maladie d'Alzheimer. Cette molécule est à ce jour autorisée en France dans la prise en charge du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et la narcolepsie. À l'heure actuelle, en France, son utilisation dans les pathologies neurodégénératives n'est pas autorisée.

La revue récente de Theleteris et collègues (Theleritis et al., 2023) concluait à une action bénéfique sur l'apathie :

1. Des molécules inhibitrices de l'acétylcholinestérase (IACHé) (donepezil, rivastigmine et galantamine), du méthylphénidate et du ginkgo biloba (240mg/j) dans la maladie d'Alzheimer
2. Des molécules de rivastigmine, du priribédil et du IRL752, pour la maladie de Parkinson
3. De l'agomélatine pour la dégénérescence lobaire fronto-temporale

Étant donné le niveau de preuve actuel pour le méthylphénidate (MPH), le groupe d'experts recommande seulement cette molécule pour le traitement pharmacologique de l'apathie dans la maladie d'Alzheimer. Cependant, cette molécule ne dispose pas, actuellement, d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication.

(1) Modalités d'utilisation en pratique du MPH :

Le MPH existe sous différentes formes (Ministère des Solidarités et de la Santé, n.d.) :

1. Forme à libération immédiate (RITALINE®) : demi-vie de 2 heures et durée d'action d'environ 3 à 4 heures
2. Formes à libérations prolongées ou modifiées (METHYLPHENIDATE LP, RITALINE LP®, QUASYM LP®, CONCERTA LP® et MEDIKINET LM®) : pic plasmatique décalé à 6-8 heures pour le CONCERTA® et second pic d'absorption pour les autres formes)

Faire la prescription type de MPH sur une ordonnance sécurisée (en précisant le caractère hors AMM de la prescription et en précisant l'indication de l'apathie dans les troubles neurocognitifs), avec une durée maximale de 28 jours non renouvelable :

Molécule	Dose initiale	Augmentation par palier*	Prises par jour	Dose maximale	Temps pour évaluer efficacité	Durée de prescription
Méthylphénidate	5 mg matin et midi	5 mg matin et midi 2 semaines plus tard	1 matin et 1 midi	20 mg* par jour	4 semaines à partir de la dose optimale	6 mois à la dose minimale efficace, avec un arrêt progressif

(2) Les principales contre-indications à la prescription du MPH sont

- Contre-indication absolue pour une association avec un traitement par inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) en cours ou au cours des 2 semaines précédentes, en raison du risque accru de poussée hypertensive
- Contre-indication absolue pour une association avec un vasoconstricteur décongestionnant par voie orale ou nasale, en raison du risque accru de poussée hypertensive
- Contre-indiqué avec les anesthésiques halogénés (risque de poussée brutale d'HTA peropératoire). De ce fait, la prescription est contre-indiquée le jour d'une intervention chirurgicale
- Éviter l'association avec des médicaments à action dopaminergique (L-dopa, tricycliques, antipsychotiques...)
- Autres contre-indications absolues à considérer : glaucome, phéochromocytome, hyperthyroïdie, thyrotoxicose, hypertension artérielle modérée à sévère, troubles cardiaques (**notamment valvulopathies, antécédent d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque ou troubles du rythme cardiaque**) ou **cérébrovasculaires (notamment AVC) préexistants**

(3) Précautions d'emploi :

- Réaliser systématiquement en pré-thérapeutique une mesure du poids, de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, une consultation de cardiologie avec électrocardiogramme.
- Réaliser systématiquement une surveillance tous les 3-6 mois incluant une mesure du poids, de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et une évaluation des signes fonctionnels
- Avoir exclu au préalable un diagnostic d'épisode dépressif caractérisé chez le patient
- Éviter administration l'après-midi ou le soir en raison du risque d'insomnie d'endormissement
- Arrêt si absence d'amélioration après 1 mois

(4) Effets indésirables principaux :

- Les effets indésirables les plus fréquents sont : nervosité, insomnie, diminution de l'appétit, céphalées, hyperhidrose, sécheresse buccale, asthénie, sensations vertigineuses, variation de poids, tachycardie, gêne abdominale, nausées, vomissements, diarrhées, tensions et contractures musculaires, paresthésies, somnolence, céphalées, hyperactivité motrice, toux, troubles de l'érection
- neuropsychiatriques : accès maniaque, anorexie, syndrome dépressif, idées suicidaires, idées délirantes/hallucinations, troubles bipolaires
- cardiovasculaires : arythmie, tachycardie, HTA et instabilité tensionnelle, palpitations, cardiopathie ischémique
- cérébrovasculaires : accidents vasculaires cérébraux

(5) Stratégies de prescription du MPH :

D'après Lanctôt et collaborateurs (Lanctôt et al., 2023), les effets optimisés du MPH dans la maladie d'Alzheimer sont observés dans les conditions suivantes :

- Absence de symptômes d'anxiété ou d'agitation au moment de l'initiation du MPH
- Tension artérielle diastolique entre 73 et 80 (mm Hg)
- Patient déjà sous traitement par IACHÉ/Memantine à dose stable au moment de l'initiation du MPH

Les effets liés à l'utilisation du MPH ont été rapportés principalement auprès de patients avec diagnostic et MA et âgés d'environ 75 ans (Mintzer et al., 2021).

Pour l'ensemble de ces raisons, il est suggéré d'envisager, de manière privilégiée, une prescription de MPH dans la maladie d'Alzheimer :

- En l'absence de médicaments associés contre-indiqués (IMAO)
- En l'absence des troubles cardiaques (notamment valvulopathies, antécédent d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque ou troubles du rythme cardiaque) ou cérébrovasculaires (notamment AVC) préexistants
- Après vérification de la tension artérielle (TA diastolique entre 73 et 80 (mm Hg))
- Après réalisation d'un bilan cardiologique
- En l'absence de symptômes de symptômes associés de type anxiété ou agitation ; absence également d'un épisode dépressif caractérisé
- Après prescription d'un agent de type IACHÉ ou Memantine (à dose stabilisée au moment de l'initiation du MPH)

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

MA : maladie d'Alzheimer

ERC : essai randomisé contrôlé

IACHÉ : Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase

MPH : méthylphénidate

NPI : Inventaire NeuroPsychiatrique

PD : maladie de Parkinson

Références bibliographiques

- **Anand**, A., Khurana, P., Chawla, J., Sharma, N., & Khurana, N. (2018). Emerging treatments for the behavioral and psychological symptoms of dementia. *CNS Spectrums*, 23(6), 361-369. <https://doi.org/10.1017/S1092852917000530>
- **Bogdan**, A., Fabre, R., Desmidt, T., Golebiowski, J., Topin, J., Bethus, I., Hanon, O., Boutoleau-Bretonniere, C., Wagemann, N., Annweiler, C., Ousset, P.-J., Godefroy, O., Rouch, I., Paccalin, M., Sukhorukova, M., Gabelle, A., Robert, G., David, R., & Memento Group. (2023). Different Trajectories of Apathy and Depression Among Subjective Cognitive Impairment Individuals with or without Conversion to Dementia: Results from the Memento Cohort in France. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 95(2), 415-426. <https://doi.org/10.3233/JAD-230162>
- **Lanctôt**, K. L., Rivet, L., Tumati, S., Perin, J., Sankhe, K., Vieira, D., Mintzer, J., Rosenberg, P. B., Shade, D., Lerner, A. J., Padala, P. R., Brawman-Mintzer, O., van Dyck, C. H., Porsteinsson, A. P., Craft, S., Levey, A. I., Padala, K. P., & Herrmann, N. (2023). Heterogeneity of Response to Methylphenidate in Apathetic Patients in the ADMET 2 Trial. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 31(12), 1077-1087. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2023.06.002>
- **Ministère des Solidarités et de la Santé**. (n.d.). Base de données publique des médicaments.
- **Mintzer**, J., Lanctôt, K. L., Scherer, R. W., Rosenberg, P. B., Herrmann, N., van Dyck, C. H., Padala, P. R., Brawman-Mintzer, O., Porsteinsson, A. P., Lerner, A. J., Craft, S., Levey, A. I., Burke, W., Perin, J., Shade, D., & ADMET 2 Research Group. (2021). Effect of Methylphenidate on Apathy in Patients With Alzheimer Disease: The ADMET 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 78(11), 1324-1332. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3356>
- **Mueller**, C., Rajkumar, A. P., Wan, Y. M., Velayudhan, L., Ffytche, D., Chaudhuri, K. R., & Aarsland, D. (2018). Assessment and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*, 32(7), 621-635. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0540-6>
- **Theleritis**, C., Siarkos, K., Politis, A., Smyrnis, N., Papageorgiou, C., & Politis, A. M. (2023). A Systematic Review of Pharmacological Interventions for Apathy in Aging Neurocognitive Disorders. *Brain Sciences*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/brainsci13071061>
- **Zhu**, C. W., Grossman, H. T., & Sano, M. (2019). Why Do They Just Sit? Apathy as a Core Symptom of Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 27(4), 395-405. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.12.013>
- <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60756917&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>

5. TROUBLES DU SOMMEIL

Coordinateur du groupe de travail : Dr Pascal SAIDLITZ (Gériatre, Toulouse)

Membres du groupe de travail : Dr Virginie GARNIER (Gériatre, Grenoble) ; Dr Anne Cécile TROUSSIÈRE (Neurologue, Versailles) ; Dr Davide ANGIONI (Gériatre, Toulouse) ; Dr Pascal SAIDLITZ (Gériatre, Toulouse)

Relecteur externe : Julien Vernaudon, gériatre, CH Villefranche sur Saône

a) Les troubles du sommeil dans la maladie d'Alzheimer et les autres maladies neurocognitives

La plainte de sommeil est fréquente chez la personne âgée : près de la moitié des personnes de plus de 60 ans se plaignent de troubles nocturnes, essentiellement des difficultés à initier ou à maintenir le sommeil (Li J & al, 2018). Cette proportion semble encore plus importante chez les sujets présentant une maladie d'Alzheimer ou une autre maladie neurocognitive : près de 50 % des sujets présentant une maladie neurocognitive ont des troubles du sommeil de type insomnie, bien qu'il ne s'agisse pas là du trouble nocturne le plus fréquent chez ces patients (les troubles ventilatoires nocturnes étant présents chez près de 60% des sujets) (Guarnieri B & al, 2012).

On retrouve dans la littérature des données qui semblent évoquer un lien étroit entre les troubles neurocognitifs (TNC), notamment en lien avec la maladie d'Alzheimer, et les troubles du sommeil de type insomnie : majoration du risque de développer une maladie d'Alzheimer chez le sujet âgé présentant une plainte de sommeil (Shi L & al, 2018), accentuation de l'atteinte cognitive et des troubles du comportement chez le sujet présentant des TNC majeurs, source de stress pour l'entourage familial (Porter VR & al, 2015).

En fait, il semble bien exister un lien « bidirectionnel » car certains troubles du sommeil (insomnie, syndrome d'apnées nocturnes) sont plus fréquemment retrouvés chez le sujet atteint d'une maladie d'Alzheimer, mais ils augmentent eux-mêmes le risque de développer des TNC mineurs ou majeurs en lien avec une maladie d'Alzheimer. Ce lien « bidirectionnel » semble impliquer les dépôts amyloïdes cérébraux, dont l'importance peut être majorée en présence d'un mauvais sommeil (Mander BA & al, 2016).

Malgré ces évidences, les données de la littérature sur les traitements pharmacologiques des troubles du sommeil de type insomnie chez les patients présentant une maladie neurocognitive sont insatisfaisantes. C'est au premier plan le cas des Benzodiazépines et apparentés. Les données de l'ANSM évoquaient, en 2015, une consommation de Benzodiazépines hypnotiques chez 5.6% de la population française. La consommation de Benzodiazépines augmente avec l'âge, que cela soit à visée anxiolytique comme hypnotique. Dans la population âgée, c'est surtout les molécules à demi vie courte (OXAZEPAM et LORAZEPAM) qui sont utilisées. Pourtant, de nombreuses études ont pu montrer les risques liés à ces molécules, surtout lors d'utilisations prolongées, notamment concernant les risques de TNC majeurs en lien avec les maladies neurocognitives (Gomm W & al, 2016). Nous réalisons ici une revue de la littérature éclairant sur les données actuelles des traitements des troubles du sommeil de type insomnie dans le cadre des maladies neurocognitives.

b) Principales molécules et leurs indications dans les maladies neurocognitives

(1) Insomnie par trouble de l'endormissement :

- Peu de données valides, bien que 2 études semblent en faveur d'une amélioration de certains critères sous Benzodiazépines – complexes Z (ESZOPICLONE et ZOPICLONE) (Louzada LL & al, 2022 ; Huo S & al, 2022). Ces mêmes études sont en faveur d'une supériorité sur les Benzodiazépines anxiolytiques. L'ESZOPICLONE n'est pas disponible en France.
- Dans certaines indications et en fonction du contexte (douleurs associées notamment), l'essai d'antalgiques de palier 1 avant le coucher peut représenter une alternative intéressante (Blytt KM & al, 2018).

(2) Temps total de sommeil et maintien du sommeil :

- Le seul traitement ayant pu montrer un intérêt sur le temps total de sommeil reste la TRAZODONE (Camargos EF & al, 2014 ; McCleery J & al, 2020) (traitement en Autorisation en accès compassionnel (AAC), ancienne ATU en France, rendant difficile son utilisation en première intention)
- Le SUVOREXANT, non autorisé en France à ce jour, a également montré son intérêt dans un essai classe 1 sur le temps total de sommeil, nécessitant de nouvelles données pour envisager son utilisation

(Herring WJ & al, 2020). Le DARIDOREXANT, bénéficiant d'une récente AMM en France dans l'insomnie durant depuis plus de 3 mois, a montré un intérêt pour la latence d'endormissement et le temps total de sommeil uniquement chez le sujet âgé indemne de TNC (Fietze I & al, 2022 ; Zammit G & al, 2020).

- Les BENZODIAZÉPINES – complexes Z (ESZOPICLONE et ZOPICLONE) à visée hypnotique pourraient avoir un intérêt sur la durée de sommeil, bien que les données soient moins fortes que leur intérêt dans les troubles de l'endormissement (Louzada LL & al, 2022).
- La MIRTAZAPINE, par son action antagoniste histaminique H1, présente des propriétés sédatives, bien qu'aucune donnée bibliographique solide ne permette de l'utiliser en première intention dans le cadre d'un traitement de troubles du sommeil (Scoralick FM & al, 2017). En revanche, dans un contexte de troubles de l'humeur au premier plan (éventuellement associés à des troubles de l'appétit, la MIRTAZAPINE n'ayant pas d'effet anorexigène à l'inverse d'autres antidépresseurs), son utilisation peut se discuter dans l'objectif d'améliorer les troubles de maintien du sommeil associés (aux vues de sa cinétique : pic d'action plasmatique de 2h). En raison des limites liées à l'élimination rénale avec un DFG < 40 ml/min, la MIRTAZAPINE ne serait dans ce cadre pas recommandée.

(3) Qualité de sommeil et rythme circadien :

- Le LAMBOREXANT a pu montrer un intérêt dans un essai randomisé de phase II sur le rythme jour / nuit (Moline M & al, 2021). Là encore, l'insuffisance de données nécessite de nouvelles études pour envisager son autorisation et son utilisation.
- Les ANTALGIQUES de palier 1, surtout en fonction du contexte (douleurs associées...) peuvent représenter une alternative intéressante aux autres molécules (Blytt KM & al, 2018).

La TRAZODONE a pu montrer son intérêt sur le pourcentage de sommeil nocturne et le rythme circadien dans 2 études (Camargos EF & al, 2014 ; McCleery J & al, 2020 ; Grippe TC & al, 2015). Sa délivrance hospitalière en AAC rend difficile son utilisation en première intention en France. [Voir chapitre « antidépresseurs »](#) pour l'aide à la prescription.

- La MELATONINE a pu bénéficier de nombreuses études dans cette indication. Malgré des données contradictoires, il semble y avoir un intérêt sur certains critères de sommeil : qualité de sommeil, rythme circadien, somnolence diurne. Généralement, elle est utilisée en association à une exposition lumineuse (photothérapie ou lumniothérapie). Enfin, elle semble intéressante dans d'autres troubles du sommeil (syndrome du coucher de soleil, troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP)) (McCleery J & al, 2020 ; Xu J & al, 2015 ; Zhang W & al, 2016 ; Dowling GA & al, 2008 ; Wade AG & al, 2014 ; De Jonghe A & al, 2010 ; Palagini L & al, 2021 ; Vecchierini MF & al, 2021).

Si la prescription d'un produit par MELATONINE est envisagée face à un trouble du sommeil chez un patient atteint de maladie neurodégénérative, il convient de rester vigilant sur les compléments alimentaires contenant de la MELATONINE (dose < 2mg). Ceux-ci ne sont pas recommandés du fait de dosages parfois incertains, des effets indésirables rapportés à ces dosages, et de la nécessité d'avis médical chez certains patients atteints de maladies inflammatoires, auto-immunes, épilepsie, asthme, troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité (mise en garde de nutrivigilance par l'ANSES).

- LUMINOTHÉRAPIE : de nombreuses études portent sur son intérêt (Salami O & al, 2011 ; Tan JSI & al, 2022 ; O'Caomh R & al, 2019), bien que les données soient contradictoires (Forbes D & al, 2014), notamment en raison des difficultés à proposer une méthodologie optimale pour les thérapies non médicamenteuses. Pourtant, la lumniothérapie sous certaines conditions pourrait être utilisée pour améliorer le rythme circadien, la somnolence diurne, la qualité de sommeil. Dans les cas d'impossibilité de proposer de la lumniothérapie, on recommande au minimum de la photothérapie (exposition à la lumière naturelle) avec tout de même les exigences de durée qu'on a pour la Lumniothérapie « durée 1h à 2h ; durant 10 jours à 60 jours ». Même si elles ne sont que très théoriques, il faut préciser les précautions liées à la lumniothérapie : rétinopathie, rétinopathie pigmentaire, rétinopathie diabétique, glaucome sévère.

c) Tableau récapitulatif des traitements des troubles du sommeil type insomnie :

Molécule	Indication	Dose initiale	Dose maximale	Majoration Décroissance	Risques principaux	Durée
TRAZODONE (AAC) (Antidépresseur)	Endormis-sement Temps de sommeil	50 mg au coucher	100 mg au coucher	2-3 jours Sevrage progressif	Sédation Hyponatrémie Syndrome sérotoninergique Sècheresse buccale	Semaines - mois
ZOPICLONE (Hypnotique complexe Z)	Endormis-sement (+/- Temps de sommeil Endormissement (+/- Temps de sommeil)	3,75 mg au coucher	3,75 mg par jour*	Pas de majoration Sevrage progressif	Effet sédatif / chutes Accoutumance Aggravation cognitive Effet paradoxal	14-28 jours
MIRTAZAPINE (Antidépresseur)	Troubles de l'humeur (+/- anorexie) complicés d'un trouble du sommeil (maintien)	15 mg le soir	45 mg le soir	7-10 jours Sevrage progressif	Effet sédatif / chutes Accumulation (IRC), Agranulocytose - Neutropénie	Semaines - mois
MELATONINE	Insomnie primaire Syndrome du coucher de soleil	2 mg LP le soir (1-2h avant le coucher)	2 mg LP le soir (1-2h avant le coucher)		Peu de risques Possible effet dépressogène au long cours	Minimum 1 mois, maximum 4 mois dans les études
MELATONINE	Insomnie associée aux maladies neurocognitives (rythme J/N, qualité de sommeil, sommolence diurne)	2 mg LP le soir (1-2h avant le coucher) OU 2 mg LI au coucher	5 mg LI au coucher	Paliers de 2 ou 3 mg tous les 7 jours	Peu de risques Possible effet dépressogène au long cours	Minimum 1 mois, maximum 4 mois dans les études
MELATONINE	TC en SP	2 mg LI au coucher	25 mg LI au coucher	Paliers de 2 ou 3 mg tous les 7 jours	Peu de risques Possible effet dépressogène au long cours	Minimum 1 mois, maximum 4 mois dans les études
LUMINO- THÉRAPIE	Rythme circadien, sommolence diurne, qualité de sommeil	2500 à 10000 Lux			Aucun Prudence lors de certains troubles visuels (rétinopathie ou maculopathies sévères, atteintes rétinienne)	Semaines - mois

*dose de 7,5 mg dans des cas exceptionnels, dernier recours, sur une prescription transitoire courte.

J/N= journée/nuit ; TC= troubles du comportement ; SP = sommeil paradoxal ; LP=libération prolongée ; LI=libération immédiate

Références bibliographiques

- **Blytt** KM, Bjorvatn B, Husebo B, Flo E. Effects of pain treatment on sleep in nursing home patients with dementia and depression: A multicenter placebo-controlled randomized clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Apr;33(4):663-670. doi: 10.1002/gps.4839. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29282768; PMCID: PMC5873424.
- **Camargos** EF, Louzada LL, Quintas JL, Naves JO, Louzada FM, Nóbrega OT. Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014 Dec;22(12):1565-74. doi: 10.1016/j.jagp.2013.12.174. Epub 2014 Jan 4. PMID: 24495406.
- **de Jonghe** A, Korevaar JC, van Munster BC, de Rooij SE. Effectiveness of melatonin treatment on circadian rhythm disturbances in dementia. Are there implications for delirium? A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Dec;25(12):1201-8. doi: 10.1002/gps.2454. PMID: 21086534.
- **Dowling** GA, Burr RL, Van Someren EJ, Hubbard EM, Luxenberg JS, Mastick J, Cooper BA. Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Feb;56(2):239-46. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01543.x. Epub 2007 Dec 7. PMID: 18070004; PMCID: PMC2642966.
- **Fietze** I, Bassetti CLA, Mayleben DW, Pain S, Seboek Kinter D, McCall WV. Efficacy and Safety of Daridorexant in Older and Younger Adults with Insomnia Disorder: A Secondary Analysis of a Randomised Placebo-Controlled Trial. *Drugs Aging*. 2022 Oct;39(10):795-810. doi: 10.1007/s40266-022-00977-4. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36098936; PMCID: PMC9553778.
- **Forbes** D, Blake CM, Thiessen EJ, Peacock S, Hawranik P. Light therapy for improving cognition, activities of daily living, sleep, challenging behaviour, and psychiatric disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 26;2014(2):CD003946. doi: 10.1002/14651858.CD003946.pub4. PMID: 24574061; PMCID: PMC10837684.
- **Gomm** W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Weckbecker K, Fink A, Doblhammer G, Haenisch B. Regular Benzodiazepine and Z-Substance Use and Risk of Dementia: An Analysis of German Claims Data. *J Alzheimers Dis*. 2016 Sep 6;54(2):801-8. doi: 10.3233/JAD-151006. PMID: 27567804.
- **Grippe** TC, Gonçalves BS, Louzada LL, Quintas JL, Naves JO, Camargos EF, Nóbrega OT. Circadian rhythm in Alzheimer disease after trazodone use. *Chronobiol Int*. 2015;32(9):1311-4. doi: 10.3109/07420528.2015.1077855. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26376345.
- **Guarnieri** B, Adorni F, Musicco M, Appollonio I, Bonanni E, Caffarra P, Caltagirone C, Cerroni G, Concaro L, Cosentino FI, Ferrara S, Fermi S, Ferri R, Gelosa G, Lombardi G, Mazzei D, Mearelli S, Morrone E, Murri L, Nobili FM, Passero S, Perri R, Rocchi R, Sucasane P, Tognoni G, Zabberoni S, Sorbi S. Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(1):50-8. doi: 10.1159/000335363. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22415141; PMCID: PMC3696366.
- **Herring** WJ, Ceesay P, Snyder E, Bliwise D, Budd K, Hutzelmann J, Stevens J, Lines C, Michelson D. Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia: a randomized trial. *Alzheimers Dement*. 2020 Mar;16(3):541-551. doi: 10.1002/alz.12035. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31944580; PMCID: PMC7984350.
- **Huo** S, Cheng L, Li S, Xu F. Effects of eszopiclone on sleep quality and cognitive function in elderly patients with Alzheimer's disease and sleep disorder: A randomized controlled trial. *Brain Behav*. 2022 Feb;12(2):e2488. doi: 10.1002/brb3.2488. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35041261; PMCID: PMC8865158.
- **Li** J, Vitiello MV, Gooneratne NS. Sleep in Normal Aging. *Sleep Med Clin*. 2018 Mar;13(1):1-11. doi: 10.1016/j.jsmc.2017.09.001. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29412976; PMCID: PMC5841578.
- **Louzada** LL, Machado FV, Quintas JL, Ribeiro GA, Silva MV, Mendonça-Silva DL, Gonçalves BSB, Nóbrega OT, Camargos EF. The efficacy and safety of zolpidem and zopiclone to treat insomnia in Alzheimer's disease: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2022 Jan;47(2):570-579. doi: 10.1038/s41386-021-01191-3. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34635802; PMCID: PMC8674235.
- **Mander** BA, Winer JR, Jagust WJ, Walker MP. Sleep: A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer's Disease? *Trends Neurosci*. 2016 Aug;39(8):552-566. doi: 10.1016/j.tins.2016.05.002. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27325209; PMCID: PMC4967375.
- **McCleery** J, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Nov 15;11(11):CD009178. doi: 10.1002/14651858.CD009178.pub4. PMID: 33189083; PMCID: PMC8094738.
- **Moline** M, Thein S, Bsharat M, Rabbee N, Kemethofer-Waliczky M, Filippov G, Kubota N, Dhadda S. Safety and Efficacy of Lemborexant in Patients With Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder and Alzheimer's Disease Dementia: Results From a Phase 2 Randomized Clinical Trial. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021;8(1):7-18. doi: 10.14283/jpad.2020.69. PMID: 33336219.

- **O’Caoimh** R, Mannion H, Sezgin D, O’Donovan MR, Liew A, Molloy DW. Non-pharmacological treatments for sleep disturbance in mild cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2019 Aug;127:82–94. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.06.007. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31351523.
- **Palagini** L, Manni R, Aguglia E, Amore M, Brugnoli R, Bioulac S, Bourgin P, Micoulaud Franchi JA, Girardi P, Grassi L, Lopez R, Mencacci C, Plazzi G, Maruani J, Minervino A, Philip P, Royant Parola S, Poirot I, Nobili L, Biggio G, Schroder CM, Geoffroy PA. International Expert Opinions and Recommendations on the Use of Melatonin in the Treatment of Insomnia and Circadian Sleep Disturbances in Adult Neuropsychiatric Disorders. *Front Psychiatry*. 2021 Jun 10;12:688890. doi: 10.3389/fpsy.2021.688890. PMID: 34177671; PMCID: PMC8222620.
- **Porter** VR, Buxton WG, Avidan AY. Sleep, Cognition and Dementia. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Dec;17(12):97. doi: 10.1007/s11920-015-0631-8. PMID: 26478197.
- **Salami** O, Lyketsos C, Rao V. Treatment of sleep disturbance in Alzheimer’s dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Aug;26(8):771–82. doi: 10.1002/gps.2609. Epub 2010 Sep 24. PMID: 20872779; PMCID: PMC3961760.
- **Scoralick** FM, Louzada LL, Quintas JL, Naves JO, Camargos EF, Nóbrega OT. Mirtazapine does not improve sleep disorders in Alzheimer’s disease: results from a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychogeriatrics*. 2017 Mar;17(2):89–96. doi: 10.1111/psy.12191. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26818096.
- **Shi** L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, Shi J, Vitiello MV, Lu L. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018 Aug;40:4–16. doi: 10.1016/j.smrv.2017.06.010. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28890168.
- **Tan** JSI, Cheng LJ, Chan EY, Lau Y, Lau ST. Light therapy for sleep disturbances in older adults with dementia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep Med*. 2022 Feb;90:153–166. doi: 10.1016/j.sleep.2022.01.013. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35180479.
- **Vecchierini** MF, Kilic-Huck U, Quera-Salva MA; Members of the MEL consensus group of the SFRMS. Melatonin (MEL) and its use in neurological diseases and insomnia: Recommendations of the French Medical and Research Sleep Society (SFRMS). *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Mar;177(3):245–259. doi: 10.1016/j.neurol.2020.06.009. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32921425.
- **Wade** AG, Farmer M, Harari G, Fund N, Laudon M, Nir T, Frydman-Marom A, Zisapel N. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer’s disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging*. 2014 Jun 18;9:947–61. doi: 10.2147/CIA.S65625. PMID: 24971004; PMCID: PMC4069047.
- **Xu** J, Wang LL, Dammer EB, Li CB, Xu G, Chen SD, Wang G. Melatonin for sleep disorders and cognition in dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2015 Aug;30(5):439–47. doi: 10.1177/1533317514568005. PMID: 25614508; PMCID: PMC10852893.
- **Zammit** G, Dauvilliers Y, Pain S, Sebök Kinter D, Mansour Y, Kunz D. Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist, in elderly subjects with insomnia disorder. *Neurology*. 2020 May 26;94(21):e2222–e2232. doi: 10.1212/WNL.0000000000009475. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32341187.
- **Zhang** W, Chen XY, Su SW, Jia QZ, Ding T, Zhu ZN, Zhang T. Exogenous melatonin for sleep disorders in neurodegenerative diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Neurol Sci*. 2016 Jan;37(1):57–65. doi: 10.1007/s10072-015-2357-0. Epub 2015 Aug 9. PMID: 26255301.

6. TROUBLES DE LA CONDUITE ALIMENTAIRE

Coordonnateur du groupe de travail (GT) : Eric DUMAS (gériatre, Centre de soins Le Verger des Balans, Périgueux)

Participants du GT : Jean-Jack AVON, Pauline PINARD, Claire ROUQUET, Ariane STEIN LAFON.

Préambule

Les troubles des conduites alimentaires (TCA) sont présents dès le stade débutant de la maladie d'Alzheimer (MA) et autres maladies neurocognitives. Beaucoup d'études vont s'intéresser aux troubles de déglutition et/ou dysphagie, à la dénutrition (Borders 2020), à la perte de poids (Abdelhamid 2016) mais peu d'études avec une bonne qualité méthodologique se sont intéressées aux TCA.

Les différentes études retrouvées dans la littérature sont souvent de faibles échantillons, la sévérité et les étiologies des troubles neurocognitifs (TNC) mal établies (Whear 2014).

Les participants au groupe ont fait le choix d'exclure des recommandations la dénutrition, les troubles de la déglutition, la perte pondérale ou musculaire qui ne sont pas de réels TCA.

La plupart des études montre qu'il existe un lien entre la sévérité des troubles neurocognitifs et la survenue de TCA, ainsi qu'avec la pathologie en cause dans l'étiologie du TNC.

Une étude (Kay 2015) portant sur 220 patients versus un groupe témoin de 30 personnes âgées (avec un MMS au moins égal à 25), montre que 81.4 % des patients ont présenté des TCA et une dysphagie contre 26.7 % du groupe témoin :

- 50 % des patients ont un changement d'appétit dès le stade léger du TNC
- Les changements d'habitudes et de préférences alimentaires sont plus présents au stade modéré du TNC
- Au stade sévère, ce sont les dysphagies et les troubles de la déglutition qui sont au premier plan.

Il est donc important de dépister ces troubles dès le stade léger de la maladie car ils vont souvent entraîner une diminution des apports. Les troubles du comportement durant le repas vont également être source de conflits avec les aidants ou les équipes prenant en soin le patient (Pivi 2017).

Les prises en soin étudiées portent essentiellement sur la formation des patients (Hsu 2017), des aidants naturels ou professionnels (Manoochehri 2012), ainsi que les thérapies non médicamenteuses (Abbott 2013).

Il nous est paru important de traiter :

- Les TCA type anorexie, boulimie/hyperphagie, glotonnerie ou le syndrome PICA (ingestion de denrées non comestibles)
- Les SPC qui influent sur la possibilité de prise alimentaire
- Les erreurs à éviter en cas de TCA.

Les recommandations sont basées sur le consensus d'experts, en vérifiant la non opposition avec les données de la littérature.

Les traitements pharmacologiques ont montré peu d'intérêt sur les TCA, hormis dans les Dégénérescences Lobaires Fronto-Temporales (DLFT) ([voir chapitre correspondant DLFT](#)).

a) Prise en soin non médicamenteuses des TCA

(1) L'anorexie et le refus alimentaire

Il faut tout d'abord s'assurer de l'absence de facteurs favorisants :

- Mauvais état bucco-dentaire (abcès, caries, mycose, mauvais appareillage...)
- Toute pathologie générale source de douleur
- Prise d'un traitement anorexigène
- Prise de traitement en début de repas notamment de goût désagréable en bouche, surtout si le traitement est écrasé et non accompagné d'un produit sucré
- Utilisation de textures modifiées rendant l'aliment non identifiable.

Il est donc recommandé :

- De s'assurer de la bonne hygiène bucco-dentaire
- De réévaluer l'indication et la nécessité de traitements possiblement anorexigènes
- De différer la prise de traitement au milieu ou à la fin du repas, en adaptant la galénique ou en accompagnant d'un mets sucré si le traitement doit être écrasé
- D'encourager le patient à manger dès la prise d'un traitement afin de valider la différence de goût avec la préparation alimentaire
- De travailler la présentation des textures modifiées (couleurs, formes, granulométrie, contenants) quand elles sont indiquées (troubles phagiques et masticatoires avérés)
- Devant un refus persistant, de proposer des aliments qui sont connus et reconnus pour avoir la texture cible (purée, crèmes sucrées ou salées, yaourt ou fromage blanc aromatisé).

(2) Boulimie, hyperphagie et glotonnerie

La désinhibition va souvent être un facteur favorisant ce type de TCA ; il est alors recommandé :

- De ne pas laisser de plat contenant de la nourriture sur la table afin d'éviter la stimulation visuelle
- De servir le patient aussitôt après les autres convives de la table afin qu'il n'ait pas devant lui une assiette vide face aux autres convives
- De servir de petites quantités disposées dans de petites assiettes en acceptant de resservir deux à trois fois afin d'éviter un sentiment de frustration
- De lui rappeler à chaque fois qu'il a déjà été servi et que le plat est vide
- De prendre le repas avec un aidant familial et/ou professionnel pour réguler le rythme des bouchées
- De communiquer verbalement pendant le repas afin que l'attention ne soit pas portée exclusivement sur la nourriture
- De déplacer l'assiette entre deux bouchées en assurant qu'elle sera restituée juste après.
- Les troubles mnésiques peuvent également favoriser ce type de TCA surtout s'il persiste une sensation de faim à l'issue du repas ; le patient peut alors penser qu'il n'a pas mangé. Il est alors proposé :
- De demander au patient s'il a encore faim à la fin du repas, de le resservir le cas échéant tout en lui signifiant
- De lui montrer les éléments preuves du repas (assiettes et couverts, plats vides...) plutôt que de lui tenir tête
- En cas de colère, il est proposé d'accompagner le patient en dehors de la pièce de repas en lui donnant une légère collation.

(3) Le syndrome d'ingestion de denrées non comestibles (PICA)

Le patient peut dans certains cas, du fait de troubles gnosiques et d'une désinhibition, vouloir ingérer des produits non alimentaires et non comestibles.

Il est alors recommandé que la prise de repas se fasse toujours accompagnée d'un aidant naturel ou professionnel durant toute sa durée. L'accès à tous ces produits doit être méticuleusement limité. Dans le cadre institutionnel et afin de permettre une déambulation sécurisée, il est recommandé de choisir des essences comestibles ou tout du moins non toxiques pour agrémenter l'environnement extérieur.

(4) Facteurs influençant la survenue de TCA

Les troubles mnésiques, tout comme ils peuvent faire en sorte que le patient pense ne pas avoir mangé, peuvent entraîner le sentiment d'avoir déjà mangé ou terminer le repas. Il est alors proposé :

- De servir le repas au moment où le patient s'assoit afin qu'il ne soit pas devant une assiette vide
- De montrer et d'indiquer l'heure en précisant qu'il s'agit de celle du repas
- De montrer et d'indiquer que les autres convives n'ont pas encore pris leur repas
- De ne pas insister en cas de persistance du trouble, en reproposant un moment après en signifiant qu'elle peut commencer à manger ou que le repas n'est pas terminé
- De proposer des collations plus tardives.

L'anxiété et/ou la dépression vont pouvoir influencer sur la prise du repas, autant par le mal-être que va présenter le patient que par l'atteinte de l'estime de soi devant des difficultés à manger devant autrui. Il est alors proposé :

- De prendre un temps d'échange et de laisser le patient s'exprimer librement sans jugement et avec bienveillance
- De ne proposer de manger qu'après ce temps d'échange
- D'expliquer au patient, en cas de difficultés à la prise alimentaire, que l'on va l'aider à manger car il n'y arrive pas pour le moment, tout en plaçant l'ustensile dans sa main et en l'aidant à porter à sa bouche afin de le valoriser.

La déambulation et les comportements moteurs aberrants sont sources de difficultés de prise des repas car le patient va se relever avant d'être servi ou se lever en cours de repas. Il est possible :

- D'installer le patient en dernier à table, alors que les autres convives sont déjà attablés
- De servir immédiatement sans temps de latence
- D'enchaîner les plats rapidement
- De prévoir la présence d'un aidant naturel ou professionnel tout le temps du repas
- De signifier au patient lorsqu'il se lève que le repas n'est pas terminé, que le plat suivant arrive ou de lui montrer son assiette non terminée
- De laisser le patient déambuler puis de lui proposer de s'asseoir à nouveau
- De ne pas maintenir le patient assis contre son gré ce qui sera source de frustration et de colère
- De proposer une collation sous forme de sandwich que le patient pourra consommer sans passer à table

Les troubles des fonctions exécutives vont entraîner une distractibilité exagérée et des troubles de la planification. Il est alors envisageable :

- De diminuer le risque de troubles attentionnels en proposant un environnement calme
- D'éviter les perturbations visuelles en limitant les déplacements autour du patient, en privilégiant les nappes blanches ou l'absence de nappe et en limitant les couverts trop chargés.
- De réaliser, en institution, des plans de table, limitant ces risques avec possibilité que le patient soit installé dos aux autres tables de convives
- De privilégier parfois un repas seul dans une pièce sans stimulation
- D'apprêter assiettes et couverts selon le degré d'autonomie
- De favoriser le manger main autant que possible.

Les troubles gnosiques peuvent entraîner un refus alimentaire essentiellement par la non-reconnaissance des aliments, des couverts ou des convives. Il convient alors :

- De nommer les plats
- De nommer les ingrédients qui ont constitué la préparation de celui-ci
- D'éviter autant que faire se peut les textures modifiées et de travailler les présentations comme décrit précédemment
- De ne pas insister mais de laisser l'assiette devant le patient le temps du repas
- De donner le bon couvert avec une phrase valorisante du type « essayez celui-ci, je pense que ce sera plus facile »
- De garder le verre plein pour éviter la confusion avec le pichet qui sera alors vu comme un verre trop grand
- De nommer les différents convives.
- De modifier le plan de table en cas de fausses reconnaissances anxiogènes.

(5) Le repas thérapeutique

Le repas thérapeutique est, en institution notamment, un véritable moment de soins, de remobilisation cognitive et de convivialité entre les résidents/patients et les aidants, qui :

- Ne se limite pas à la prise de nourriture
- Évalue les capacités à s'alimenter
- Entretient les gestes du quotidien
- Vérifie l'apport nutritionnel
- Apporte convivialité et plaisir
- Remobilise les capacités sensorielles.

De ce fait, il doit respecter quelques règles de base, qui justifient que ce temps soit considéré comme un temps de soin pour les équipes et que le repas soit donc financé pour les professionnels par les administrations :

- Participation de toute l'équipe pluridisciplinaire au-delà de l'équipe médicale et paramédicale (agents administratifs, agents de service...)
- Préparation de plans de table en équipe selon affinités et capacités
- Mets apprêtés et appétents, dans un plat, afin de susciter discussion et échanges
- Permission de laisser faire sans mettre en échec, le professionnel pouvant aider tout en mangeant et en échangeant
- Valide l'intérêt du manger main dans la convivialité.

(6) La formation des aidants et des patients

Les études menées sur ce thème sont effectuées sur de trop faibles échantillons pour mettre en évidence des résultats significatifs ; la diversité des méthodes, des populations des lieux de vie étudiés ne permet pas non plus de comparaison significative.

Cependant, il nous paraît intéressant que l'aidant puisse bénéficier d'une formation et d'un soutien adapté, compte tenu de l'anxiété et du stress générés pour faire face à ces TCA, surtout lorsque l'aidant est seul à gérer ces situations à domicile.

b) Prise en soin médicamenteuses des TCA

Peu d'études ont été menées sur la prise en soin médicamenteuse des TCA. Les éléments étudiés ont surtout concerné l'état nutritionnel via le suivi du poids, l'IMC ou la circonférence brachiale (Volkert 2015).

Concernant les traitements anticholinestérasiques ou la mémantine, nous n'avons trouvé aucune étude démontrant une efficacité sur les TCA.

Il est par contre à noter que la trazodone, antidépresseur sérotoninergique et antagoniste du récepteur 5HT_{2a} a montré une amélioration des TCA, et notamment de l'hyperphagie dans les DLFT, par paliers de 50 mg jusqu'à 300 mg/j (Pazzagli 1999).

La paroxétine à 20 mg/j (Moretti 2003) ainsi que la fluvoxamine 50 mg/j (Ikeda et al 2004) ont montré une efficacité sur la NPI globale dont les TCA pour l'une et sur les comportements persévératifs pour l'autre.

Commentaires

La revue de la littérature montrant peu d'articles significatifs concernant les TCA, les experts insistent sur le fait que :

- Ces recommandations sont essentiellement basées sur le consensus
- Il est important de rechercher le(s) facteur(s) étiologique(s) source de TCA
- Il est important de mettre en place une approche globalisée dans le sens de la prise en soin, et individualisée à chaque patient après évaluation.

Tableau 1

Situations à risque et à éviter en cas de troubles des conduites alimentaires
Prendre le repas dans un environnement bruyant avec source de distractibilité
Prendre le repas sur une table trop fournie en ustensile
Installer un patient seul à table
Servir une assiette vide
Ne pas nommer les plats
Insister en cas de refus du patient
Obliger à l'alimentation
Maintenir le patient de force à table
Ne pas proposer de collation dans la journée
Ne pas réévaluer un plan de table si le patient est perturbé

Références bibliographiques

- **Borders** et al. Efficacy of Mealtime Interventions for Malnutrition and Oral intake in persons with dementia: a systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2020; 34: 366–379.
- **Abdelhamid** et al. Effectiveness of interventions to directly support food and drink intake people with dementia: systematic review. *BMC Geriatr;* 2016; 16: 26.
- **Whear** R et al. Effectiveness of Mealtime Interventions on Behavior Symptoms of people with dementia living in care homes: a systematic review. *JAMDA* 2014; 15: 185–193.
- **Kai** K, Hashimoto M, Amano K, Tanaka H, Fukuhara R, Ikeda M. Relationship between eating disturbance and dementia severity in patients with Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2015 ;10(8).
- **Abbott** et al. Effectiveness of mealtime interventions on nutritional outcomes for elderly living in residential care: systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2013; 12: 967–981.
- **Pivi** et al. Nutritional management for Alzheimer's disease in all stages: mild, moderate, and severe. *Nutrition* 2017; 42: 1.
- **Manoochehri** et al. Diagnosis and management of behavioral issues in frontotemporal dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 528–536.
- **Hsu** et al. Effects of spaced retrieval training in improving hyperphagia of people living with dementia *J Clin Nurs* 2017; 26: 3224–3231.
- **Bunn** et al. Effectiveness of interventions to indirectly support food and drink intake in people with dementia: Eating and Drinking Well IN dementia (EDWINA) systematic review. *BMC Geriatr;* 2016; 16: 89.
- **Volkert** et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clinical nutrition ;* 2015 :1–22
- Pazzagli M, Giovannini MG, Pepeu G. Trazodone increases extracellular serotonin levels in the frontal cortex of rats. *Eur J Pharmacol* 1999; 383: 249–257.
- **Moretti** R, Torre P, Antonello R, Cazzato G, Griggio S, Bava A. Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias: A 24-month follow-up of 68 patients. *Am J Alzheimer's Dis Other Dement* 2003; 18: 205–14.
- **Ikeda** M, Shigenou K, Fukuhara R et al. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 117–21.

VII

GESTION ET SUIVI DE LA « CRISE COMPORTEMENTALE »

La gestion de la crise comportementale chez des patients atteints de maladies neurocognitives est une situation assez fréquente. Paradoxalement, l'analyse réalisée de la littérature scientifique, à la recherche d'Evidence-Based Medicine, ne permet pas d'avoir de réponses à cette problématique.

Une analyse des recommandations nationales et internationales sur la prise en soins des maladies neurocognitives en situation de crise a aussi été réalisée, mais le plus souvent il est fait référence à l'agitation-agressivité ([cf. chapitre « Agitation »](#)) mais pas spécifiquement à la situation de crise.

Il convient de rappeler qu'en face d'une situation de crise comportementale, il faut toujours éliminer les épines irritatives sources de confusion et rechercher également une comorbidité psychiatrique. La mise en place d'emblée d'actions non médicamenteuses décrites au chapitre « Traitements non pharmacologiques par SPC » ([cf. chapitre « Traitements non pharmacologiques par SPC »](#)) est également indispensable.

Pour l'arbre décisionnel, il a été décidé de partir de celui publié par l'HAS en 2009¹ en l'enrichissant et l'adaptant aux connaissances actuelles des molécules psychotropes et de différents protocoles développés dans différents hôpitaux français. Cet arbre décisionnel a ensuite été adapté pour tenir compte des réponses aux questionnements posés sur un mode DELPHI à un groupe d'experts nationaux. Comme pour tous les autres chapitres de ces nouvelles recommandations, une relecture externe a également eu lieu.

Nous avons complété cet arbre décisionnel par plusieurs tableaux synthétisant les molécules psychotropes pouvant être utilisées dans ce contexte, en précisant leurs profils pharmacologiques et quelques points d'attention.

Par ailleurs, nous avons aussi été confrontés au choix d'une définition de la situation de crise comportementale. Nous nous sommes basés sur une revue de la littérature réalisée sur ce sujet en 2013² pour retenir la définition suivante :

Définition proposée de la situation de crise comportementale

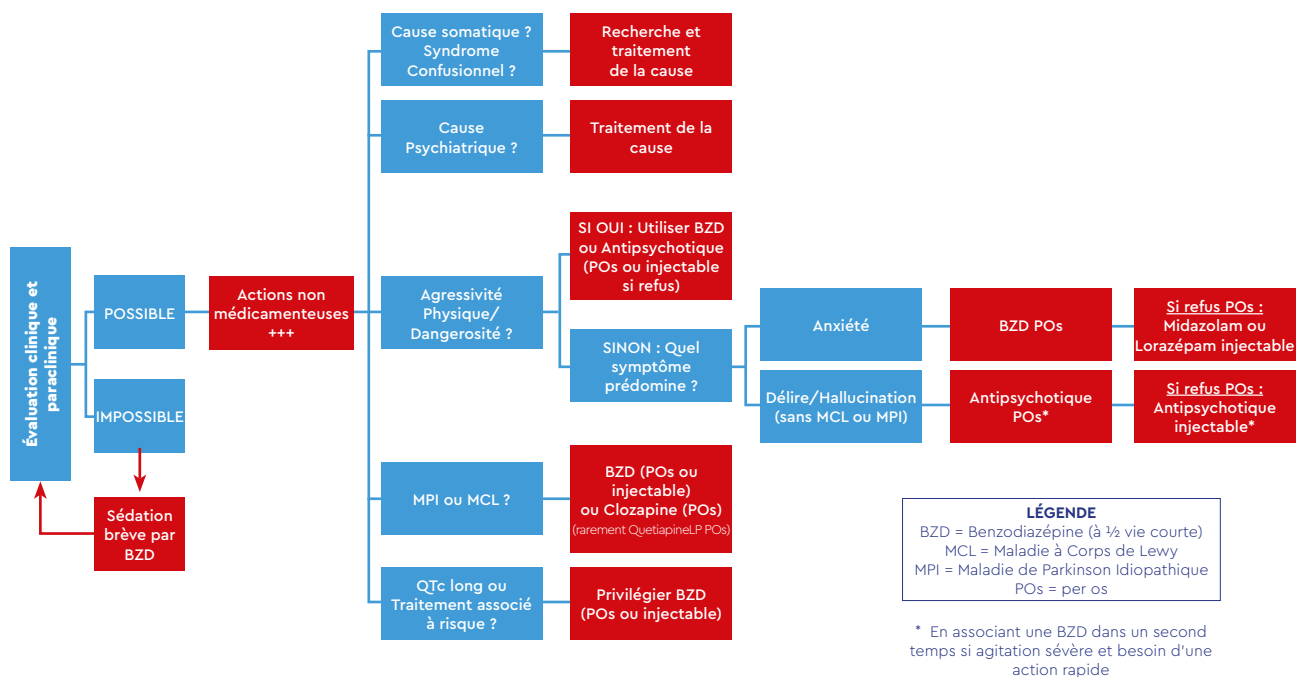
- Rupture par rapport à un état antérieur
- Changement comportemental brusque
- Urgence du fait de la mise en danger pour le patient lui-même ou pour autrui
- Besoin d'une prise de décision rapide pour résoudre la crise
- Si la crise n'est pas résolue, le cycle se poursuit (pas de résolution spontanée rapide)

1 - HAS Mai 2009. Recommandations de Bonne pratique. maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : Prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. Argumentaire. (Figure1 page 27 et Figure 2 page 41).

2 - Reviewing the definition of crisis in dementia care. Janet MacNeil Vroomen, Judith E Bosmans, Hein PJ van Hout, and Sophia E de Rooij. BMC Geriatrics 2013 13:10.

3 - TOPO TOULOUSE ET HAS 2009

ARBRE DÉCISIONNEL DU TRAITEMENT DE LA CRISE COMPORTEMENTALE



A. PSYCHOTROPES UTILISABLES EN SITUATION DE CRISE AVEC POSOLOGIES INITIALES CONSEILLÉES

Règles générales :

- Les posologies et choix des traitements psychotropes sont à adapter en fonction des comorbidités, des coprescriptions, des traitements psychotropes actuels, des prises en charge antérieures des troubles psycho-comportementaux chez le patient (tolérance et efficacité antérieure de traitements sur les mêmes symptômes)...
- L'utilisation d'antipsychotiques ne doit pas être banalisée du fait des effets secondaires connus de ces molécules.
- Pour le choix des psychotropes, il conviendra d'essayer de privilégier les molécules ayant un pic d'action précoce et une demi-vie d'élimination courte.
- En cas d'inefficacité de la première prise de traitement psychotrope sur les troubles psycho-comportementaux, tenir compte du pic d'action du traitement choisi et de sa demi-vie (cf. tableaux ci-dessous 1->4), avant de décider de faire ou non une seconde prise et du moment pour la faire. Une réévaluation régulière des signes cliniques psycho-comportementaux est également utile.

1 – Benzodiazépines à demi-vie courte per os (cf. Tableau 1) :

- Midazolam 1 mg ou
- Lorazépam 1 mg ou
- Alprazolam 0,25 mg ou
- Clotiazépam 5 mg ou
- Oxazépam 10 mg (Attention Pic d'action retardé)

2 – Benzodiazépines injectables (cf. Tableau 2):

- Midazolam 1-2 mg s/c ou
- Lorazépam 1 mg IM

3 – Antipsychotiques per os (cf. Tableau 3)

En l'absence de QTc long ou de MCL ou MPI :

- Rispéridone 0,5 à 1mg ou
- Loxapine 25mg ou
- Aripiprazole 2,5 à 5mg ou
(attention ½ vie longue)
- Olanzapine 2,5 à 5mg (pas en 1^{re} intention)
- Halopéridol 0,5 à 1mg (pas en 1^{re} intention)

NB

- Pic d'action retardé pour Olanzapine et Aripiprazole.
- QTc potentiellement augmenté pour tous les antipsychotiques, mais plus particulièrement pour Olanzapine, Halopéridol et Rispéridone.

4 – Antipsychotiques per os, en cas de MCL ou MPI (cf. Tableau 3) :

- Clozapine 12,5mg/j ou
- Eventuellement Quétiapine LP 50mg/j (si agitation, mais pic d'action tardif)

5 – Antipsychotiques injectables (cf. Tableau 4)

(en l'absence de QTc long ou de MCL ou MPI) :

- Loxapine 25mg IM
- Alternatives possibles :
- Aripiprazole 5 à 7,5mg IM (attention ½ vie longue) ou
- Olanzapine 2,5 à 5mg IM ou
- Halopéridol 0,5 à 1mg s/c ou IM

NB : QTc potentiellement augmenté pour tous les antipsychotiques, mais plus particulièrement pour Olanzapine et Halopéridol

Liste des Tableaux des psychotropes utilisables en situation de crise comportementale, avec caractéristiques pharmacologiques, posologies initiales conseillées et quelques points d'attention.

- Tableau 1 : Caractéristiques des Benzodiazépines per os
- Tableau 2 : Caractéristiques des Benzodiazépines injectables
- Tableau 3 : Caractéristiques des Antipsychotiques per os
- Tableau 4 : Caractéristiques des Antipsychotiques injectables

Tableau 1 : Caractéristiques des Benzodiazépines per os

DCI Nom commercial*	Dosage Disponibilité	Posologies initiales conseillées	AMM ou Indication	Pic action (Cmax)	1/2 vie d'élimination : Sujets jeunes /Personnes Agées (PA)
Midazolam Midazolam* Buccolam*	Solution buvable ou ampoule injectable utilisée per os Hospitalier sauf si utilisé dans cadre soins palliatifs	1mg	Epilepsie (3mois<âge<18 ans) : Forme Solution buccale Prémédication/Anesthésie : Ampoule	30 min	27 min à 3 h environ / ?
Lorazépam Témesta*	Cp 1 et 2,5mg Ville et Hôpital	1mg	Anxiété sévère/invalidante. Prévention Delirium Tremens	0,5 à 4h	10 à 20h / Idem Diminuer posologie de moitié si PA, insuffisance rénale ou hépatique
Oxazépam Séresta*	Cp 10 et 50 mg Ville et Hôpital	10mg	Anxiété sévère/invalidante. Prévention Delirium Tremens	2h	8h / Idem Diminuer posologie de moitié si PA ou insuffisance rénale ou hépatique
Alprazolam Xanax*	Cp 0,25 et 0,50mg Ville et Hôpital	0,25mg	Anxiété sévère/invalidante. Prévention Delirium Tremens	30 min à 2h	10 à 20h/Augmentée chez PA Réduire posologie si PA ou insuffisance rénale ou hépatique
Clotiazépam Vératran*	Cp 5 et 10mg Ville et Hôpital	5mg	Anxiété sévère/invalidante. Prévention Delirium Tremens	1h	4h / Augmentée chez PA Réduire posologie de moitié si PA ou insuffisance rénale ou hépatique

Tableau 2 : Caractéristiques des Benzodiazépines per os

DCI Nom commercial*	Dosage Disponibilité	Voie Éviter la voie IV	AMM ou Indication	Poso initiale chez PA	Pic action (Cmax)	1/2 vie d'élimination: sujet Jeune/PA
Lorazépam Xilmac*	4mg/ml AMM Hospitalier	IM (IV)	Prémédication. Etats anxieux aigus et agitation avec voie PO impossible	1 à 2 mg	60-90 min	IM 12-16h / +20% chez PA
Midazolam Hypnovel*	1mg/ml ou 5mg/ml Hospitalier sauf si utilisé dans cadre des Soins Palliatifs	IM, s/c, (IV)	Prémédication. Anesthésie	1 à 2 mg	20-30 min	1,5 à 2,5h / idem
Diazépam Valium* À éviter chez PA	10mg/2ml Sol Inj Hospitalier	IM (IV)	Crise agitation. Crise angoisse paroxystique. Delirium Tremens.	5mg	Résorption partielle et retardée	32 à 47h / Augmentée chez PA
Clorazépate Tranxène* À éviter chez PA	20mg/2ml Sol Inj	IM (IV)	Crise agitation. Crise angoisse paroxystique. Delirium Tremens.	5 à 10 mg	30 à 60 min en IM	30 à 150h / Augmentée chez PA

Tableau 3 : Caractéristiques des Antipsychotiques per os

DCI Nom commercial*	Dosage Disponibilité	Posologies initiales conseillées	AMM ou Indication Lors des Symptômes Psychologiques et comportementaux	Pic action (Cmax)	1/2 vie d'élimination : Sujets jeunes /Personnes Agées (PA)
Risperidone Risperdal*	Cp 0,5, 1, 2 ou 4mg Sol buv 1mg/ml Ville ou Hôpital	0,5 (à 1 mg)	Schizophrénie/Episode Maniaque/ Traitement symptomatique de courte durée (<6sem) de l'agressivité persistante en cas de maladie d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et si risque de préjudice pour patient ou les autres	1 à 2h	3h pour rispéridone 24h pour 9 hydroxy rispéridone / Augmentée de 38%. Augmentée aussi si insuffisance rénale
Loxapine Loxapac*	Cp 25, 50, 100 mg Sol buvable 25mg/ml Ville ou Hôpital	25mg	Etats psychotiques aigus ou chroniques Etats d'agitation, d'agressivité et anxiété en lien avec troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité à court terme	15-1h30	8h (élimination Rénale 70%)/ PA? Conseil de diminuer de moitié posologie chez PA
Aripiprazole Abilify*	Cp 5, 10, 15mg Sol Buvable 1mg/ml Ville ou Hôpital	2,5 à 5mg	Schizophrénie/Episode maniaque Pas en 1^{re} intention dans la crise	3-5h Retardé	75h->146H (selon métaboliseurs rapides ou lents) / Pas de différences chez PA Demi-vie très longue
Olanzapine Zyprexa*	Cp 5, 7,5, 10,15,20mg Ville ou Hôpital	5mg	Schizophrénie/Episode maniaque Pas en 1^{re} intention dans la crise	5-8h Retardé	33,8h / 51,8h
Halopéridol Haldol	Cp 1 et 5mg Sol buvable 2mg/ml Ville ou Hôpital	0,5 (à 1 mg)	Schizophrénie, Délire aigu, Episode maniaque, Agressivité persistante et symptômes psychotiques d'une Mal Alzheimer ou trouble neurocognitif vasculaire. Pas en 1^{re} intention dans la crise	2 à 6h	24h en moy (15 à 37h)/ Augmentée (??) chez PA. Pas de modification si Ins rénale.
Clozapine Léponex	Cp 25 et 100mg <small>Actuellement initiation Psychiatre, Gériatre ou Neurologue hospitalier. Renouvellement par les mêmes spécialistes (Hospitalier ou Ville) Surveillance NFS</small>	12,5mg le soir (parfois moins)	Schizophrénie résistante, Psychose lors évolution de la maladie de Parkinson Utilisable par extension dans la maladie à corps de Lewy.	2,1h en moyenne (0,4 à 4,2h)	12h en moy (6 à 26h)/ PA ?
Quetiapine LP Xéroquel*	Cp LP à 50, 300 et 400mg Ville ou Hôpital	50mg	Schizophrénie, Troubles bipolaires, Traitement adjuvant des Episodes dépressifs majeurs Si Maladie à corps de Lewy ou Maladie de Parkinson. Rarement en 1^{re} intention dans la crise.	6h Retardé	7 à 12h / Baisse de la clairance du médicament de 30 à 50%. Si insuffisance rénale sévère clairance de la quetiapine abaissée de 25%

Tableau 4 : Caractéristiques des Antipsychotiques injectables

DCI Nom commercial*	Dosage Disponibilité	Voie	Posologies initiales conseillées	AMM ou Indication	Pic action (Cmax)	1/2 vie d'élimination : Sujets jeunes /Personnes Agées (PA)
Loxapine Loxapac*	50mg/2ml Sol Inj Hospitalier	IM	25mg	Etats Agitation, agressivité lors psychoses	1h30	8h (élimination Rénale 70%)/ ?h Pas de donnée chez plus de 65 ans. Pas étudié chez insuffisant rénal > éviter si insuffisance rénal
Olanzapine Zyprexa*	10mg pdre Sol Inj Hospitalier	IM	5mg	Agitation et trouble du comportement chez Schizophrène ou si épisode maniaque	15-45mn	33,8h/ 51,8h
Halopéridol Haldol*	5mg/ml Sol Inj Ville et Hospitalier	IM ou s/c	1 à 2mg	Agitation sévère du Psychotique ou épisode maniaque, Traitement Aigu du délire	20 à 40 mn	13 à 36h (moyenne 21h) /Augmentée chez PA Posologie initiale réduite de moitié chez PA. Possible si très productif ou si insuffisance rénale
Aripiprazole Abilify*	7,5mg sol inj Hospitalier	IM	7,5mg	Agitation et troubles du comportement chez Schizophrène ou si épisode maniaque	1-3 h	75h->146H (selon métaboliseurs rapides ou lents) / Pas de différences chez PA

Membres du Groupe de travail et/ou de relecture :

- Dr Jean ROCHE (Psychiatre, Gériatre ; CHU de Lille) : **Référent du groupe de travail Gestion de la Crise comportementale.**
- Dr Pierre ANTONY (Gériatre, CH de COLMAR),
- Pr Frédéric BLANC (Neurologue, Gériatre ; CHU de Strasbourg),
- Pr Bertrand DECAUDIN (Professeur de Pharmacie, CHU de LILLE).
- Dr Wanda BLERVAQUE (Psychiatre de la Personne âgée. CH de SOMAIN),
- Dr Constante DENIS (Psychiatre de la Personne âgée CHU de LILLE.)
- Dr Olivier DRUNAT (Gériatre, CH BRETONNEAU AP-HP),
- Dr Romane FREPEL (Pharmacienne, CHU de DIJON),
- Dr Florence LEBERT (Psychiatre, CHU de LILLE),
- Dr Sandrine Louchart de LA CHAPELLE (Gériatre et Psychiatre, CH de MONACO),
- Dr Sophie ROUMILHAC (Gériatre CHU de LILLE),
- Dr Benoit SCHORR (Psychiatre, CHU de STRASBOURG),
- Dr Rodolphe ALLANE (Psychiatre de la Personne âgée, LILLE).

Experts ayant répondu aux questions DELPHI :

- Dr Sophie AURIACOMBE (Neurologue, CHU de BORDEAUX),
- Pr Frédéric BLANC (Neurologue, Gériatre ; CHU de STRASBOURG),
- Pr Sylvie BONIN-GUILLAUME (Gériatre, CHU de MARSEILLE),
- Pr Leslie CARTZ-PIVER (Neurologue, Gériatre ; CHU de LIMOGES),
- Pr Renaud DAVID (Gériatre, CHU de NICE),
- Dr Adélaïde DE MAULEON (Gériatre, CHU de TOULOUSE),
- Pr Thomas DESMIDT (Psychiatre, CHU de TOURS),
- Pr Jean-Michel DOREY (Psychiatre, CH le VINATIER, CHU de LYON),
- Dr Eric DUMAS (Gériatre, CH Verger des Balans),
- Dr Pierre LAVAUD (Psychiatre, CH CORENTIN CELTON APHP),
- Dr Florence LEBERT (Psychiatre, CHU de LILLE),
- Dr Sandrine LOUCHARTE de LA CHAPELLE (Gériatre et Psychiatre, CH de MONACO),
- Dr Gabriel ROBERT (Psychiatre, CHU de RENNES),
- Dr Jean ROCHE (Psychiatre et Gériatre, CHU de LILLE),
- Dr Pascal SAIDLITZ (Gériatre, CHU de TOULOUSE),
- Pr Maria SOTO (Gériatre, CHU de TOULOUSE),
- Dr Anne Julie VAILLANT (Psychologue, CHU de NICE),
- Pr Pierre VANDEL (Psychiatre, CHUV de LAUSANNE),
- Dr Thierry VOISIN (Gériatre, CHU de TOULOUSE),
- Dr Lisette VOLPE-GILLOT (Neurologue, Fondation Bellan PARIS).

B. PROTOCOLE D'UTILISATION PONCTUELLE DU MIDAZOLAM INJECTABLE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLES NEUROCOGNITIFS EN SITUATION DE CRISE COMPORTEMENTALE

Introduction :

Il n'existe pas de spécialité pharmaceutique contenant du Midazolam autorisée dans cette indication. Il est conseillé de ne l'utiliser dans cette indication que dans des structures médicalisées. L'utilisation actuelle du Midazolam dans cette indication dans les hôpitaux étant courante, il nous a paru nécessaire d'encadrer cette pratique en attendant des études de validation dans ce domaine.

Pour rappel, Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités contenant du Midazolam indique notamment :

Le Midazolam doit être administré uniquement par des professionnels de santé dans un lieu totalement équipé pour la surveillance et le maintien des fonctions cardio-respiratoires, et par des personnes formées spécifiquement à la reconnaissance et à la prise en charge des événements indésirables attendus et ayant l'expérience de la réanimation cardio-respiratoire. Des effets indésirables cardio-respiratoires sévères ont été rapportés. Ces effets étaient : dépression respiratoire, apnée, arrêt respiratoire et/ou arrêt cardiaque. De tels incidents menaçant le pronostic vital surviennent plus volontiers lorsqu'une dose élevée est administrée.

Cet effet sera principalement observé en cas d'utilisation IV ou à doses élevées PO, S/C ou IM, ce qui ne veut pas dire que l'on banalise cette RCP dans les autres situations.

Ce protocole s'appuie sur un consensus d'avis d'experts (Consensus DELPHI) et sur l'expérience acquise en soins palliatifs où son usage est courant, principalement en sous-cutanée. Il existe par ailleurs une utilisation du Midazolam dans le cadre de protocole de prise en charge d'anxiété péri-opératoire ou de prémédication d'examens.

Pour préciser le positionnement du Midazolam par rapport aux autres psychotropes => Voir le Schéma général sur la prise en charge de la crise comportementale de ces recommandations.

Indications du Midazolam par voie sous-cutanée :

- **Situation de crise comportementale chez un patient avec des troubles neurocognitifs connus ou suspectés :**

Après échec (ou impossibilité d'utilisation) des traitements non-médicamenteux

ET

Si refus de la prise d'anxiolytique per os,

Comme toujours, la recherche d'épines irritatives aura été effectuée au préalable (si l'état d'opposition en lien avec la situation de crise l'a permise)

L'utilisation du Midazolam est privilégiée du fait d'un risque iatrogène plus maîtrisable par rapport aux Benzodiazépines à $\frac{1}{2}$ vie longue (Diazépam (Valium*), Clorazépate dipotassique (Tranxène*)) et aux Neuroleptiques/Antipsychotiques (bénéfice risque pharmaco-clinique le plus souvent défavorable par rapport aux Benzodiazépines).

NB : En ce qui concerne la spécialité Lorazepam Xilmac (lorazépam injectable), disponible depuis octobre 2023 dans l'indication « Traitement des états anxieux et agitation chez les patients qui, pour une raison quelconque, ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale », il est proposé qu'elle soit l'alternative retenue par rapport au Diazépam ou au Clorazépate dipotassique injectable (demi-vie du Lorazépam de 12-16h). Mais le Lorazépam garde une demi-vie (12 à 16h) beaucoup plus longue que le Midazolam. La durée de l'effet anxiolytique souhaité pourra également être un des facteurs de choix entre ces 2 molécules ([Tableau 2 dans chapitre « gestion de la crise comportementale »](#))

Objectifs :

1 – Il est recherché une anxiolyse et non une sédation, les posologies utilisées de Midazolam seront donc plus faibles. Pour information, dans l'indication « Sédation proportionnée en Soins Palliatifs » la posologie initiale du Midazolam est de 0,05mg à 0,1mg/kg **par voie sous-cutanée** (données du RCP), soit supérieure à celle proposée ici (ce qui est logique puisqu'il est recherché une anxiolyse en situation de crise et non une sédation).

2 – Modalités d'utilisation du Midazolam en situation de crise :

- Initiation par Gériatre/Psychiatre/Neurologue/Urgentiste ayant l'expérience des maladies neurocognitives. Le renouvellement peut être réalisé par tout médecin.
- Dans la crise, si la voie per os est impossible, privilégier alors l'utilisation du Midazolam par voie sous-cutanée (plus facile à administrer que la forme spray, qui a cependant un passage sanguin plus rapide).
- **S'il s'agit de la 1^{re} utilisation chez un patient**, posologie maximum conseillée lors de la 1^{ère} prise est d'1 mg.
- L'effet anxiolytique du Midazolam est attendu à partir de 30 minutes après l'injection s/c (variable d'un patient à l'autre).
- La durée d'action maximum attendue de cette anxiolyse est de 2 à 3 heures (parfois plus courte, très variable d'un patient à l'autre).

NB : Si un apaisement est observé à la suite du traitement, il conviendra d'évaluer si un relais du traitement par une Benzodiazépine per os à demi-vie courte (par exemple oxazépam ou lorazépam) est nécessaire.

3 – Modalités d'augmentation posologique du Midazolam si inefficacité de la dose utilisée :

- a. Si la posologie antérieure utilisée est d'1 mg, passer alors à la posologie de 2mg pour l'utilisation suivante du Midazolam.
- b. La posologie maximum conseillée pour une seule injection de Midazolam est de 3mg
- c. Durée minimum conseillée entre deux utilisations du Midazolam : 2 heures si utilisation sous forme sous-cutanée.
- d. Posologie maximum cumulée conseillée de Midazolam sur 24 heures : 9 mg (rarement atteinte car utilisation ponctuelle).
- e. Il est conseillé de réserver l'utilisation du Midazolam injectable à des indications ponctuelles.
- f. Si son utilisation devait se prolonger, il est alors conseillé de réévaluer quotidiennement l'indication et l'efficacité de ce traitement.

4 – Modalités de surveillance du patient après administration du Midazolam

- Accès dans le bâtiment à un chariot d'urgence avec antidote BZD (Flumazénil (Anexate®)).
- Accès à matériel aspiration et Oxygène utilisable par IDE/Médecin.
- Médecin sur place lors d'une première utilisation du Midazolam chez un patient, ensuite besoin d'un médecin joignable facilement.
- Surveillance clinique après l'injection, avec notamment surveillance du niveau de vigilance et du risque de chutes.
- Mesure des constantes, dont fréquence respiratoire et saturation en O₂. Fréquence de surveillance de base proposée : à 30 min, 1 h et 2 h après l'injection sous-cutanée (A adapter à la situation clinique).

Quelques effets secondaires possibles : Sédation, Hypotension, Désaturation (surtout à fortes posologies).
cf. RCP spécialité contenant du Midazolam.

5 – Principales Précautions d'emploi :

Dans le RCP il est précisé que « L'élimination du Midazolam peut être modifiée chez les patients recevant des produits qui inhibent ou induisent le CYP3A4 et il peut être nécessaire d'adapter la dose de Midazolam en conséquence ».

Une attention particulière sera portée aux médicaments inhibiteurs du CYP3A4 (cf. RCP).

- Traitements inhibiteurs du CYP3A4 associés qui vont augmenter la concentration sanguine du Midazolam
 - a. Antifongiques azolés (kétoconazole, voriconazole...),
 - b. Macrolides
 - c. Inhibiteur calciques (diltiazem, Vérapamil)
 - d. Atorvastatine
 - e. ...
- Acide valproïque (une augmentation rapide de la concentration sanguine du Midazolam libre du fait du déplacement des sites de liaison des protéines plasmatiques par l'acide valproïque ne peut être exclue même si la pertinence clinique d'une telle interaction n'est pas connue)
- Médicaments avec effets sédatifs ou dépresseurs respiratoires associés impliquant de limiter la dose et la durée d'utilisation concomitante

Attention particulière également si :

- Si Dénutrition marquée (une réduction posologique initiale de 30 à 50% est conseillée)
- Si Insuffisance hépatique ou rénale chronique (une réduction posologique initiale de 30 à 50% est conseillée)
- Si Apnée du sommeil (Risque de majoration des apnées, comme avec toutes les benzodiazépines)

Contre-indications à l'utilisation du Midazolam :

- Antécédent de désaturation sous Midazolam ou Benzodiazépines
- Allergie ou intolérance au Midazolam
- Altération significative des fonctions respiratoires

Attention les spécialités disponibles contiennent 2 concentrations différentes de Midazolam injectable :

- Midazolam 1mg/ml (ampoule de 5mg/5ml)
- Midazolam 5mg/ml (ampoules de 1ml, 2 ml, 3ml et 10ml)

> Il peut être conseillé de privilégier l'utilisation d'ampoule contenant 1 ml de solution concentrée à 5mg/ml de Midazolam (soit 1mg Midazolam = 0,2 ml, utilisée non diluée en S/C) car le volume injecté en S/C est moins important et donc moins douloureux pour le patient notamment lorsque l'on doit augmenter les posologies injectées.

> **En tout cas**, éviter d'avoir les deux dosages dans un même service (1g/ml et 5mg/ml) pour éviter le risque d'erreur lors de la préparation et l'administration par l'IDE.

C. PROTOCOLE D'UTILISATION DU LORAZEPAM XILMAC POUR DES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLES NEUROCOGNITIFS EN SITUATION DE CRISE COMPORTEMENTALE

Introduction

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du LORAZEPAM XILMAC précise son indication :

Traitement symptomatique des états anxieux aigus et de l'agitation chez les patients qui, pour une raison quelconque, ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale.

Cette indication le rend donc utilisable dans certains cas de crise comportementale de patients atteints de troubles neurocognitifs.

Ce protocole d'utilisation s'appuie sur un consensus d'avis d'experts et sur les données d'**Evidence-Based Medicine** du produit dans l'agitation psychomotrice et l'agressivité des patients souffrant de troubles neurocognitifs majeurs ou de troubles psychiatriques.

Avec l'HALOPERIDOL, l'OLANZAPINE, la LOXAPINE et l'ARIPRAZOLE, le LORAZEPAM fait partie des seuls traitements **injectables** disponibles avec une efficacité démontrée dans des études de bonne qualité méthodologique ciblant la prise en charge de l'agitation des patients souffrant de troubles neurocognitifs majeurs. L'utilisation du MIDAZOLAM est également proposée dans cette indication ([cf. protocole proposé](#)).

Pour préciser le positionnement du LORAZEPAM XILMAC par rapport aux autres psychotropes injectables : [Voir le Schéma général sur la prise en charge de la crise comportementale de ces recommandations.](#)

Indications du LORAZEPAM XILMAC en voie intramusculaire :

- **Situation de crise comportementale chez un patient avec des troubles neurocognitifs connus ou suspectés** après échec (ou impossibilité d'utilisation) des traitements non-médicamenteux

ET

- Refus de la prise d'anxiolytique per os.

Comme toujours, la recherche d'épines irritatives aura été effectuée au préalable (si l'état d'opposition en lien avec la situation de crise l'a permise).

L'utilisation du LORAZEPAM XILMAC est privilégiée du fait d'un risque iatrogène plus maîtrisable par rapport aux Benzodiazépines à ½ vie longue (Diazépam (Valium*), Clorazépate dipotassique (Tranxène*)) et aux Neuroleptiques/Antipsychotiques (bénéfice risque pharmaco-clinique le plus souvent défavorable par rapport aux Benzodiazépines).

1 – Modalités d'utilisation pratique

Pour faciliter l'administration IM, **il est recommandé de diluer LORAZEPAM XILMAC avant administration avec un volume égal d'une des solutions compatibles :**

- NaCl 0,9 %
- Glucose 5 %
- Eau bactériostatique pour injection avec alcool benzylique
- NaCl bactériostatique pour injection avec alcool benzylique
- Eau bactériostatique pour injection avec paraben
- Eau pour préparation injectables

Cependant, le LORAZEPAM XILMAC peut également être administré non dilué en injection profonde dans une masse musculaire importante.

L'utilisation chez le sujet âgé nécessite fréquemment de plus petites posologies que chez l'adulte. Ainsi, il est fréquent d'avoir à diluer le produit pour en faciliter l'utilisation.

LORAZEPAM XILMAC peut théoriquement être utilisé par voie intraveineuse lente mais cette voie est peu propice à la sédation d'urgence et nécessite une surveillance stricte, nous déconseillons donc la voie IV dans cette indication.

Le LORAZEPAM XILMAC n'a un agrément qu'en collectivité uniquement (il n'est utilisable qu'en usage hospitalier, SMUR et HAD).

2 – Modalités d'utilisation du LORAZEPAM XILMAC en situation de crise :

- Dans la crise, si la prise per os est impossible, il est alors possible d'utiliser le LORAZEPAM XILMAC par voie intra-musculaire.
- **S'il s'agit de la 1^{re} utilisation chez un patient**, on considère
 - soit l'équivalence 1mg per os = 1mg intra-musculaire.
 - **soit la posologie 0.025mg/kg**

N.B : Si le patient a déjà reçu ce traitement, utiliser la posologie antérieurement efficace.

- L'effet sédatif du LORAZEPAM XILMAC est attendu dans les 30 min après l'injection (78% des patients retrouve le calme dans les 15 à 20 min, si la posologie est adaptée).

NB : Si un apaisement est observé à la suite du traitement, il conviendra d'évaluer si un relais du traitement par une Benzodiazépine per os à demi-vie courte (par exemple OXAZEPAM ou LORAZEPAM) est nécessaire.

6 – Modalités d'augmentation posologique du LORAZEPAM XILMAC si inefficacité de la dose utilisée :

- Si la posologie initiale utilisée s'avère inefficace après 2 heures et qu'une seconde injection est nécessaire, **augmenter la posologie à 0.03 mg/kg**
- La posologie maximale pour une seule injection est de 4 mg
- La posologie maximale par 24 heures est de 8 mg.
- Durée minimum conseillée entre deux utilisations du LORAZEPAM XILMAC : 2 heures

7 – Modalités de surveillance du patient après administration du LORAZEPAM XILMAC

Le patient doit pouvoir être surveillé pendant au moins 24 heures après l'administration

- Surveillance clinique après l'injection :
 - Vigilance
 - Fréquence respiratoire
 - Risque de chute...

8 – Contre-indication au traitement

- Hypersensibilité au LORAZEPAM ou à un excipient,
- Syndrome d'apnée du sommeil,
- Insuffisance respiratoire sévère,
- Hypersensibilité connue aux benzodiazépines,
- Myasthénie grave,
- Insuffisance hépatique sévère.

D. UTILISATION DU MIDAZOLAM DANS LE CADRE D'UN BESOIN DE PRÉMÉDICATION OU SI BESOIN D'UNE ANXIOLYSE PONCTUELLE

Introduction :

Il n'existe pas de spécialité pharmaceutique contenant du Midazolam autorisée dans cette indication. Il est conseillé de ne l'utiliser dans cette indication que dans des structures médicalisées. L'utilisation actuelle du Midazolam dans cette indication dans les hôpitaux étant courante, il nous a paru nécessaire d'encadrer cette pratique en attendant des études de validation dans ce domaine.

Pour rappel, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités contenant du Midazolam indique notamment :

Le Midazolam doit être administré uniquement par des professionnels de santé dans un lieu totalement équipé pour la surveillance et le maintien des fonctions cardio-respiratoires, et par des personnes formées spécifiquement à la reconnaissance et à la prise en charge des événements indésirables attendus et ayant l'expérience de la réanimation cardio-respiratoire. Des effets indésirables cardio-respiratoires sévères ont été rapportés. Ces effets étaient : dépression respiratoire, apnée, arrêt respiratoire et/ou arrêt cardiaque. De tels incidents menaçant le pronostic vital surviennent plus volontiers lorsqu'une dose élevée est administrée.

Cet effet sera principalement observé en cas d'utilisation IV ou à doses élevées PO, S/C ou IM, ce qui ne veut pas dire que l'on banalise cette RCP dans les autres situations.

Ce protocole s'appuie sur un consensus d'avis d'experts (Consensus DELPHI) et sur l'expérience acquise en soins palliatifs où son usage est courant (principalement en sous-cutanée, la forme per os étant plus rarement utilisée). Il existe par ailleurs une utilisation du Midazolam dans le cadre de protocole de prise en charge d'anxiété péri-opératoire ou de prémédication d'examens.

À noter que quelques équipes utilisent le Midazolam sous forme spray avec un délai d'action plus court (mais pas de forme spray commercialisée actuellement).

L'utilisation du midazolam étant hors AMM, une prémédication ou une anxiolyse ponctuelle avec des benzodiazépines à demi-vie courte et faibles posologies est à privilégier en 1er intention. Le midazolam pourrait être utilisé dans ce cadre en cas d'inefficacité ou intolérance aux benzodiazépines à demi-vie courte.

Utilisation du Midazolam dans le cadre d'un besoin de prémédication ou si besoin d'une anxiolyse ponctuelle

- **Indication : Le Midazolam peut être utilisé par l'IDE après validation médicale chez le sujet âgé atteint de troubles neurocognitifs, par voie orale, en cas de besoin de prémédication** pour des soins, des gestes techniques ou la réalisation d'examens complémentaires nécessaires. L'avantage par rapport à une benzodiazépine Per os est sa durée d'action courte.
- **Les formes de Midazolam actuellement disponibles pour une utilisation per os sont :**
 - Une forme solution buccale (avec AMM dans la crise convulsive en pédiatrie entre 3 mois et 18 ans). Dosages disponibles : 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg (Prix plus élevé que la spécialité injectable).
 - Une spécialité injectable de Midazolam qui peut être utilisée pour effectuer une préparation extemporanée orale permettant cette administration per os (Pris ensuite dans boisson sucré ou sur un sucre par exemple).

Attention : il existe 2 concentrations différentes de cette forme injectable (1mg/ml et 5mg/ml). Il est conseillé d'éviter d'avoir les deux dosages dans un même service pour limiter le risque d'erreur.

Initiation par Gériatre/Psychiatre/Neurologue/Urgentiste ayant l'expérience des maladies neurocognitives. Le renouvellement peut être réalisé par tout médecin.

- **La posologie maximum conseillée lors d'une 1^{re} prise per os est d'1 mg.**
 - L'effet anxiolytique du Midazolam est attendu à partir de 30 minutes après la prise per os (variable d'un patient à l'autre).
 - La durée d'action maximum attendue de cette anxiolyse est de 2 à 3 heures (parfois plus courte, très variable d'un patient à l'autre).

- **Modalités d'augmentation posologique** du Midazolam si inefficacité 1 à 2 heures après la dose antérieure utilisée :
 - Si la posologie antérieure utilisée est d'1 mg, il est possible alors de passer à une posologie de 2 mg pour l'utilisation suivante du Midazolam.
 - La posologie maximum conseillée pour une seule prise de Midazolam est de 3 mg
 - Durée minimum conseillée entre deux utilisations du Midazolam : 1 à 2 heures.
 - Posologie maximum cumulée conseillée de Midazolam sur 24 heures : 9 mg (rarement atteinte car utilisation ponctuelle).
 - Une réévaluation de l'efficacité et de l'indication du Midazolam est conseillée quotidiennement.

- **Même modalités de surveillance du patient**, de précautions d'emploi et de contre-indications que celles décrites pour l'utilisation du Midazolam en S/C ([cf. Fiche sur le « Protocole d'utilisation du Midazolam chez des patients atteints de troubles neurocognitifs en situation de crise comportementale »](#)).

- Protocole de Midazolam réalisable par IDE, possible si :
 - Déjà eu une première utilisation de Midazolam, à la même posologie, bien tolérée
 - Médecin joignable validant l'indication
 - Pas de décompensation somatique aiguë associée
 - Pas de modifications des autres traitements notamment psychotropes
 - Posologie initiale 1 mg (la posologie maximum sur une seule prise : 3 mg)
 - Posologie maximum cumulée conseillée de Midazolam sur 24 heures : 9 mg (rarement atteinte, car utilisation habituellement ponctuelle).
 - Vigilance à ne pas multiplier son utilisation. Si son utilisation devait se prolonger, il est conseillé de réévaluer quotidiennement l'indication et l'efficacité de ce traitement.

Membres du Groupe de travail et/ou de relecture :

Dr Jean ROCHE (Psychiatre, Gériatre ; CHU de Lille) : **Référent du groupe de travail Gestion de la Crise comportementale.**

Dr Pierre ANTONY (Gériatre, CH de COLMAR),

Pr Frédéric BLANC (Neurologue, Gériatre ; CHU de Strasbourg),

Pr Bertrand DECAUDIN (Professeur de Pharmacie, CHU de LILLE).

Dr Constante DENIS (Psychiatre de la Personne âgée CHU de LILLE.)

Dr Olivier DRUNAT (Gériatre, CH BRETONNEAU AP-HP),

Dr Romane FREPEL (Pharmacienne, CHU de DIJON),

Dr Florence LEBERT (Psychiatre, CHU de LILLE),

Dr Alexis LEPETIT (Psychiatre, Gériatre ; LYON),

Dr Sandrine Louchart de LA CHAPELLE (Gériatre, CH de MONACO),

Dr Sophie ROUMILHAC (Gériatre CHU de LILLE),

Dr Benoit SCHORR (Psychiatre, CHU de STRASBOURG).

Experts ayant répondu aux questions DELPHI :

Dr Sophie AURIACOMBE (Neurologue, CHU de BORDEAUX),

Pr Frédéric BLANC (Neurologue, Gériatre ; CHU de STRASBOURG),

Pr Sylvie BONIN-GUILLAUME (Gériatre, CHU de MARSEILLE),

Pr Leslie CARTZ-PIVER (Neurologue, Gériatre ; CHU de LIMOGES),

Pr Renaud DAVID (Gériatre, CHU de NICE),

Dr Adélaïde DE MAULEON (Gériatre, CHU de TOULOUSE),

Pr Thomas DESMIDT (Psychiatre, CHU de TOURS),

Pr Jean-Michel DOREY (Psychiatre, CH le VINATIER, CHU de LYON),

Dr Eric DUMAS (Gériatre, CH Verger des Balans),

Dr Pierre LAVAUD (Psychiatre, CH CORENTIN CELTON APHP),

Dr Florence LEBERT (Psychiatre, CHU de LILLE),

Dr Sandrine LOUCHARTE de LA CHAPELLE (Gériatre, CH de MONACO),

Dr Gabriel ROBERT (Psychiatre, CHU de RENNES),

Dr Jean ROCHE (Psychiatre et Gériatre, CHU de LILLE),

Dr Pascal SAIDLITZ (Gériatre, CHU de TOULOUSE),

Pr Maria SOTO (Gériatre, CHU de TOULOUSE),

Dr Anne Julie VAILLANT (Psychologue, CHU de NICE),

Pr Pierre VANDEL (Psychiatre, CHUV de LAUSANNE),

Dr Thierry VOISIN (Gériatre, CHU de TOULOUSE),

Dr Lisette VOLPE-GILLOT (Neurologue, Fondation Bellan PARIS).



SPC DE LA MALADIE À CORPS DE LEWY ET DES TNCM LIÉS À LA MALADIE DE PARKINSON

Coordonnateur du groupe de travail (GT) : Frédéric Blanc (gériatre et neurologue, CHU Strasbourg)

Participants du GT : Antoine Brangier (gériatre, CHU Angers), Aurélie Mouton (Neurologue CHU Nice), Nathaniel Magnan (Gériatre, Manosque), Kevin Rabiant (France Alzheimer), Pauline Auxire (gériatre, CHS Poitiers), Benoît Schorr (psychiatre, CHU Strasbourg), Julien Delrieu (gériatre et neurologue, CHU Toulouse)

Les patients atteints de maladie à corps de Lewy (MCL) et démence parkinsonienne (DP) ont de fréquents symptômes psychocomportementaux (SPC). Le traitement de ces SPC est variablement validé. Nous avons organisé un groupe de travail afin d'émettre des recommandations du traitement de ces SPC.

A. SYMPTÔMES PSYCHOTIQUES

1. HALLUCINATIONS ET DÉLIRE

a) Fréquence des hallucinations

La fréquence des hallucinations au stade de trouble cognitif léger de la MCL est de 25 à 33%, au stade démence la fréquence des hallucinations auditives est de 31% et les hallucinations visuelles de 62%, et 28% pour la DP.

b) Fréquence du délire

La fréquence du délire dans la MCL augmente progressivement du stade de trouble neurocognitif léger à 25% jusqu'au stade de trouble neurocognitif majeur (TCM) avec un maximum de 57%. Dans la DP, la fréquence est plus faible à 29%.

c) Traitement des hallucinations et du délire

Lorsque les hallucinations sont peu envahissantes et critiquées, aucun traitement pharmacologique n'est nécessaire. L'essentiel du traitement consiste à rassurer le patient et leur entourage et à leur expliquer. La démarche du traitement pharmacologique des hallucinations et du délire est résumée dans la figure 1. Pour les hallucinations envahissantes et critiquées, donepezil ou rivastigmine sont proposés (McKeith, Del Ser et al. 2000, Watts, Storr et al. 2022). En cas d'hallucinations envahissantes et non critiquées ou d'un délire envahissant, la clozapine est le traitement de première intention (Parkinson study group 1999, Pollak, Tison et al. 2004). La prescription de clozapine est pour l'instant réservée aux Gériatres, Neurologues et Psychiatres. Sa prescription doit être proposée à des posologies très faibles, le mieux étant de commencer à la dose d'1/4 de cp de 25mg, et d'augmenter progressivement par pallier d'1/4 de cp de 25mg tous les 2 à 7 jours, jusqu'à obtention de la dose minimale efficace (posologie le plus souvent inférieure à 25mg). Il existe parfois une sédation, qui peut nécessiter l'arrêt de la molécule. Il est impératif de proposer une surveillance spécifique comprenant notamment la réalisation d'une Numération Formule Sanguine pré-thérapeutique puis surveillance sous traitement du fait de risque d'agranulocytose, à la fréquence d'1 fois/semaine pendant 18 semaines puis 1 fois par mois tant que le traitement est poursuivi (obligation médico-légale). Un carnet de surveillance des Polynucléaires Neutrophiles (PNN) est disponible en pharmacie et permet de tracer cette surveillance. Si la clozapine est mal tolérée et/ou inefficace, il existe d'autres alternatives qui ont chacune leurs limites. La quétiapine n'a pas montré d'efficacité dans les essais thérapeutiques dans la MCL et la DP mais elle a une bonne tolérance. **La pimavansérine** a montré des résultats positifs avec une tolérance très satisfaisante (Tariot, Cummings et al. 2021), cependant, cette molécule n'est pas approuvée en Europe, mais elle peut être utilisée en France en autorisation d'accès

compassionnel (AAC) (ex-autorisation temporaire d'utilisation (ATU)). Les délais d'efficacité sont longs, en général de 4 à 8 semaines, ce qui peut s'avérer très complexe dans la gestion d'un épisode aigu d'hallucinations avec délire.

Nous proposons donc d'utiliser en deuxième intention après la clozapine, et en particulier en cas d'échec ou d'effets secondaires liés à la clozapine, un traitement par pimavansérine ou quéliapine.

Dans tous les cas, une diminution des agonistes dopaminergiques et parfois de la lévodopa doit être envisagée, tout en respectant au maximum la balance bénéfices/risques c'est-à-dire en aggravant le moins possible la rigidité extra-pyramidale. Il convient de rappeler ici que l'arrêt total de la lévodopa aura des conséquences physiques et psychiques graves dans la DP et la MCL : le patient pouvant être « enfermé » dans son propre corps, avec des risques de chutes et de troubles de la déglutition nettement majorés.

Figure 1 : Arbre décisionnel sur la prise en soins des hallucinations et délire dans la maladie à corps de Lewy et la démence parkinsonienne

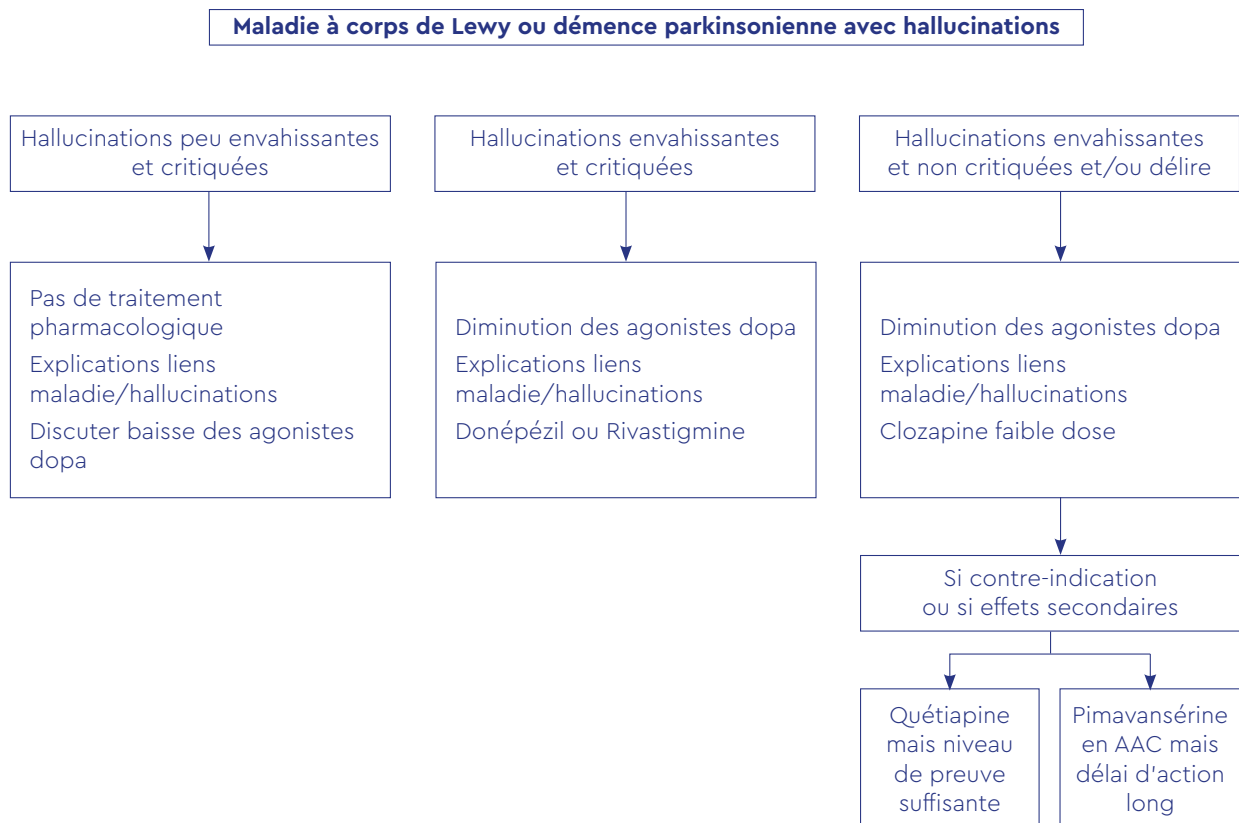
[Voir chapitre « antipsychotiques »](#) pour l'aide à la prescription.

2. SYNDROME DE CAPGRAS ET TROUBLES DE L'IDENTIFICATION

Dans le syndrome de Capgras, une personne proche du patient devient un imposteur avec une identité psychique différente. Autrement dit, le patient reconnaît ce proche physiquement mais ne le reconnaît pas émotionnellement, il ne lui est plus familier. Dans le syndrome de Capgras de lieu, le patient est convaincu que sa véritable maison est ailleurs : encore une fois, il la reconnaît physiquement, mais celle-ci ne lui est plus familière. Les phénomènes de reduplication sont plus fréquents dans la MCL que dans les autres maladies neuroévolutives : 55% des reduplications sont en lien avec une MCL.

Le traitement peut être calqué sur celui des hallucinations et du délire (figure 1, résultat question Delphi)

B. SYMPTÔMES AFFECTIFS



1. FRÉQUENCE DE LA DÉPRESSION

Au stade prodromal de plainte cognitive subjective ou de trouble cognitif léger, la fréquence de la dépression est de 26%. Au stade de démence, la fréquence est stable à 28%.

2. TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION

Le traitement de la dépression dans la MCL a été très peu étudié. Le citalopram a été comparé dans un essai thérapeutique à la rispéridone ayant des effets secondaires importants. Le citalopram est donc à éviter chez les patients MCL et DP. Pour le traitement de la dépression, le consensus Delphi permet de proposer soit la sertraline, soit un IRSNA tel que la venlafaxine, soit un tétracyclique tel que la mirtazapine qui est sédatif, noradrénergique et sérotoninergique.

[Voir chapitre « antidépresseurs »](#) pour l'aide à la prescription.

3. FRÉQUENCE DE L'ANXIÉTÉ

Les patients MCL au stade de démence présentent une anxiété-symptôme dans 40 à 67 % des cas, et de manière significativement plus fréquente que les patients avec la DP chez qui elle est retrouvée dans 18 à 57 % des cas.

4. TRAITEMENT DE L'ANXIÉTÉ

Nous n'avons pas émis de recommandation ferme pour le traitement pharmacologique de l'anxiété de la MCL ou de la DP, en l'absence d'essai thérapeutique. Néanmoins, les traitements de la dépression proposés au chapitre II pourraient être utilisés.

C. TROUBLES DU SOMMEIL

1. LES TROUBLES DU COMPORTEMENT EN SOMMEIL PARADOXAL

a) Fréquence

Le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) est une parasomnie où le patient met en action son rêve (perte d'atonie en sommeil paradoxal). Le diagnostic peut être clinique si l'histoire clinique est claire et permet de mettre en évidence des comportements moteurs complexes, plutôt en seconde partie de nuit, et/ou des vocalisations de manière répétée.

La fréquence des TCSP est évaluée à 47 à 83 % des cas dans la MCL et 42% dans la DP.

b) Traitement des TCSP

La prise en charge non médicamenteuse est une étape indispensable et qui doit être mise en place en première intention pour la gestion de ce TCSP. La prise en charge non médicamenteuse repose sur l'éducation du patient et de son entourage ainsi que la limitation des potentielles complications traumatiques des TCSP : éloigner les objets dangereux du lit, mettre en place des oreillers entre les structures potentiellement traumatiques et le patient, disposer un matelas au sol s'il existe un risque de chute par exemple. Aucune intervention non pharmacologique n'a montré son efficacité sur le TCSP.

La mélatonine à libération immédiate est conseillée en première intention d'abord à 3 mg 1 heure avant le coucher. La dose est ensuite majorée progressivement par paliers de 3 mg tous les 7 jours jusqu'à la dose maximale de 25 mg par jour. Il est intéressant de noter que la mélatonine à libération prolongée n'a pas d'efficacité dans les TCSP. De plus, la mélatonine à libération immédiate pourrait être donnée pendant 6 mois, puis son efficacité perdurerait sur les TCSP pendant les années suivantes malgré l'arrêt de la prise au-delà de 6 mois (Kunz, Stotz et al. 2021, Hadi, Agah et al. 2022).

En cas d'inefficacité de la mélatonine, un traitement par **clonazépam** (de 0,5 à 2 mg par jour) pourrait alors être introduit en remplacement de la mélatonine en monothérapie. Cependant, le clonazépam présente de nombreux effets indésirables comme la somnolence, des troubles de la marche ou cognitifs qui peuvent être problématiques dans le contexte d'une synucléopathie.

Les TCSP peuvent résister à ces 2 traitements pharmacologiques. Il n'existe pas de consensus sur les traitements médicamenteux à mettre en place dans ces situations mais des études de cas (faible niveau de

preuve) ont rapporté des effets bénéfiques avec des agonistes dopaminergiques (pramipexole, rotigotine, plutôt dans la DP que dans la MCL), des antiépileptiques (carbamazépine), les anticholinestérasiques (donépézil, rivastigmine) et certains antipsychotiques comme la quétiapine ou la clozapine. Ainsi, en fonction des situations cliniques, ces traitements peuvent être essayés dans cette indication avec précaution. Par exemple, dans le contexte d'un patient avec de nombreuses hallucinations visuelles, un traitement antipsychotique pourrait être introduit comme la clozapine. Les anticholinestérasiques pourraient également être essayés dans ce contexte mais les agonistes dopaminergiques seraient à éviter. Chez un patient avec un syndrome extrapyramidal sévère ou avec un syndrome des jambes sans repos et/ou mouvements périodiques des membres inférieurs, un traitement par agoniste dopaminergique pourrait être essayé. À ce stade la prise en charge, les médicaments doivent être testés en fonction de l'expérience du médecin et de la balance bénéfico-risque de manière individualisée.

Enfin, sur le plan pharmacologique, l'arrêt prudent des traitements médicamenteux aggravant potentiellement les TCSP peut être conseillé dans un premier temps notamment les antidépresseurs sérotoninergiques, noradrénergiques et tricycliques ou certains bêtabloquants comme le bisoprolol.

Les principales étapes de la prise en charge non médicamenteuse et médicamenteuse sont résumées dans la figure 2.

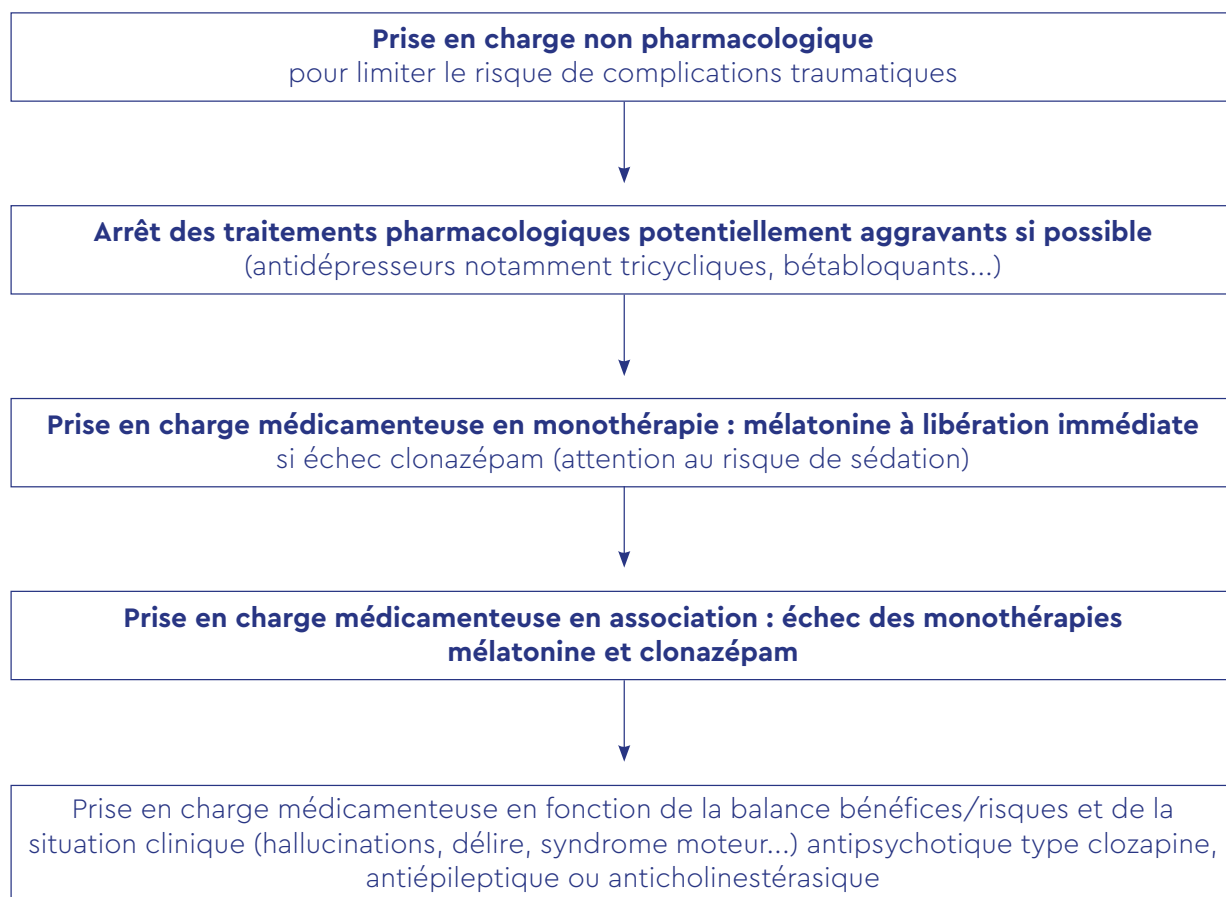


Figure 2 : Prise en soins des troubles du comportement en sommeil paradoxal de la maladie à corps de Lewy et de la démence parkinsonienne

D. SYNDROME FRONTAL

Que ce soit l'agitation, l'agressivité, la désinhibition, l'irritabilité, les troubles du comportement alimentaire, l'échopraxie, l'écholalie ou les persévérations, leur traitement n'est pas codifié dans la littérature médicale. Pourtant, leur fréquence est importante. Ainsi, la fréquence de l'agitation/agressivité est de 55 % dans la MCL et 52 % dans DP ; la fréquence de la désinhibition est de 26 % dans la MCL et 22 % dans la DP ; la fréquence de l'irritabilité est de 45 % dans la MCL et 52,9 % dans la DP.

Pour le syndrome frontal avec désinhibition, le consensus Delphi permet de proposer la sertraline ou la paroxétine en première intention et la trazodone en seconde intention. [Voir chapitre « antidépresseurs »](#) pour l'aide à la prescription.

E. CATATONIE

La catatonie est un syndrome psychocomportemental qui associe fréquemment les symptômes suivants : regard fixe, stupeur, mutisme, et maintien de la posture (catalepsie). Le diagnostic se fait en utilisant des échelles telles que la Bush Francis Catatonia Screening instrument (BFCSI) ou le DSM5.

Une étude a montré une fréquence importante de la catatonie dans la MCL à 43 %.

Le traitement de référence de la catatonie quel que soit le diagnostic est le lorazépam (figure 3).

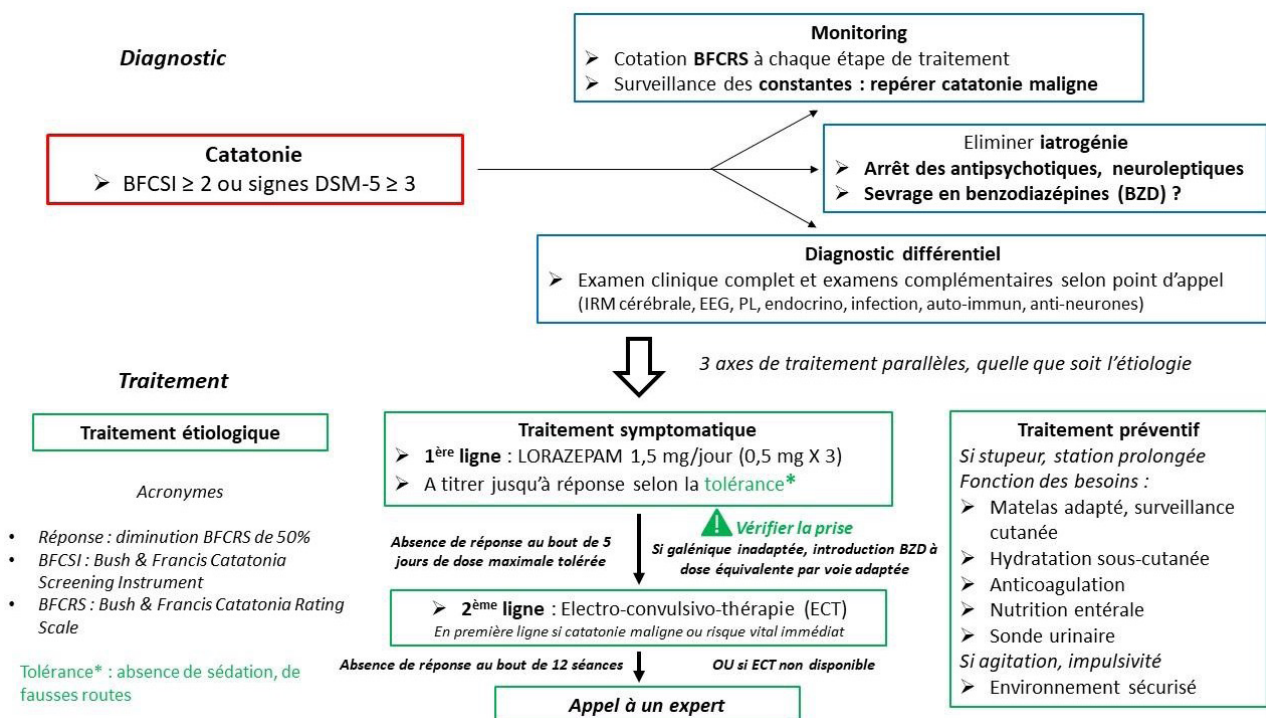


Figure 3 : Diagnostic et traitement de la catatonie dans la maladie à corps de Lewy et la démence parkinsonienne

Références bibliographiques

- Hadi, F., E. Agah, S. Tavanbakhsh, Z. Mirsepassi, S. V. Mousavi, N. Talachi, A. Tafakhori and V. Aghamollaii (2022). «Safety and efficacy of melatonin, clonazepam, and trazodone in patients with Parkinson's disease and sleep disorders: a randomized, double-blind trial.» *Neurol Sci* 43(10): 6141–6148.
- Kunz, D., S. Stotz and F. Bes (2021). «Treatment of isolated REM sleep behavior disorder using melatonin as a chronobiotic.» *J Pineal Res* 71(2): e12759.
- McKeith, I., T. Del Ser, P. Spano, M. Emre, K. Wesnes, R. Anand, A. Cicin-Sain, R. Ferrara and R. Spiegel (2000). «Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study.» *Lancet* 356(9247): 2031–2036.
- Parkinson study group (1999). «Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease.» *N Engl J Med* 340(10): 757–763.
- Pollak, P., F. Tison, O. Rascol, A. Destée, J. J. Péré, J. M. Senard, F. Durif and I. Bourdeix (2004). «Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up.» *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(5): 689–695.
- Tariot, P. N., J. L. Cummings, M. E. Soto-Martin, C. Ballard, D. Erten-Lyons, D. L. Sultzer, D. P. Devanand, D. Weintraub, B. McEvoy, J. M. Youakim, S. Stankovic and E. P. Foff (2021). «Trial of Pimavanserin in Dementia-Related Psychosis.» *N Engl J Med* 385(4): 309–319.
- Watts, K. E., N. J. Storr, P. G. Barr and A. P. Rajkumar (2022). «Systematic review of pharmacological interventions for people with Lewy body dementia.» *Aging Ment Health*: 1–14.

IX SYMPTÔMES PSYCHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX (SPC) DE LA DÉGÉNÉRESCENCE LOBAIRE FRONTO-TEMPORALE (DLFT)

Coordonnatrice du groupe de travail (GT) : Florence Lebert, psychiatre, CMRR chu Lille

Participants du GT : Marie-Christine Gély Nargeot, neuropsychologue, université Paul Valéry Montpellier, Emmanuel Cognat, neurologue, Groupe hospitalier Lariboisière – Fernand Widal, APHP Nord, Louisa Mougé – Ngadeu, gériatre UCC CH de Sens, Olivier Martinaud, neurologue, CHU de Caen, Helene Francisque, neuropsychologue, CMRR Paris Nord, APHP, Maxime Le Floch, gériatre, CHU Angers, Sophie Dautricourt, neurologue, UCC, CHU Lyon

PRÉAMBULE

Les SPC sont les manifestations précoces des dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT), beaucoup plus précoces que lors de MA. On peut les classer en 4 types comme dans l'échelle de dysfonctionnement frontal EDF (Lebert et al, 1998) :

- Troubles de l'auto-contrôle,
- Apathie
- Négligence physique,
- Persévérations idéiques et comportementales

D'autres symptômes beaucoup plus rares peuvent être observés en particulier dans certaines formes génétiques comme des signes psychotiques (Ducharme et al, 2017).

Les persévérations idéiques et comportementales et les troubles de l'auto-contrôle comme l'instabilité psychomotrice, la boulimie, la désinhibition verbale et comportementale, sont souvent à l'origine d'une sollicitation médicale.

Les SPC observés lors de DLFT ne sont pas toujours l'expression unique des lésions cérébrales. En premier, une enquête étiologique est nécessaire avant d'effectuer un choix thérapeutique pharmacologique ou non. Le tableau 1 résume les différentes étiologies des SPC observables lors de DLFT. L'approche DICE (Describe, Investigate, Create, Evaluate) (Kales et al, 2015) pour décider les choix de prise en charge est à recommander comme dans la MA.

Les SPC des DLFT bien distinctes de ceux de la MA le sont aussi par les mécanismes qui les sous-tendent. Différents mécanismes neurobiologiques spécifiques contribuent à l'émergence de SPC lors de DLFT :

- Le profil neuropsychologique, en particulier le syndrome dysexécutif précoce, la réduction de l'inhibition, des initiatives, de l'empathie, mais aussi l'anosognosie
- Le déficit de certains neuromédiateurs : un déficit sérotoninergique, dopaminergique, et glutamatergique marqués, tandis que, contrairement à ce qui est observé dans la MA, il y a peu de déficit cholinergique ou noradrénergique (Murley et al, 2018)
- Différents paramètres sociaux conditionnés par :
 - Un âge plus précoce de survenue de la maladie comparativement à la MA
 - Une présentation plus « psychiatrique »
 - Une faible incidence, en faisant une maladie rare obligatoirement peu connue encore des non spécialistes
 - La possible apparition de conduites addictives

Sont impliqués aussi dans la survenue, l'intensité, et les conséquences des SPC des patients DLFT, comme :

- le fait d'être en activité
- avoir un conjoint en âge de travailler
- avoir des enfants parfois mineurs ou
- recevoir de façon erronée un diagnostic de problématique de couple

TRAITEMENT DES SPC DE PATIENTS DLFT

Après avoir corrigé dans la mesure du possible les causes non neurologiques de symptômes comportementaux par la guérison de problèmes somatiques, l'utilisation d'antalgiques, la suppression des traitements délétères et l'arrêt de prise de toxiques comme les boissons alcoolisées, différents traitements peuvent être proposés:

1. LES TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX

Seule une étude en double aveugle est disponible en 2022. Un « programme d'activités sur mesure » couplant des actions pour le malade et pour l'aidant, déjà expérimenté dans la MA, est la seule technique non médicamenteuse qui ait montré son efficacité sur les SPC des DLFT dans une étude double aveugle (O'Connor et al, 2019). Ce programme comprend 8 visites à domicile du thérapeute occupationnel sur une période de 4 mois et comprend 3 phases :

- Évaluation des capacités et des centres d'intérêt permettant de retenir 3 activités appropriées à proposer,
- Mise en œuvre,
- Généralisation.

Pendant la période de mise en œuvre, une éducation sur les mécanismes des SPC, un apprentissage de la capacité à simplifier les activités et la communication et la façon de mettre en place une activité, est proposée à l'aidant naturel.

À la 3^e phase, le thérapeute apprend à l'aidant à généraliser les compétences acquises à d'autres situations au quotidien, comme d'une part la toilette, l'habillage et d'autre part à se préparer à une évolutivité de la maladie nécessitant des adaptations au quotidien.

Ce programme appliqué à 9 couples comparativement à 3 appels téléphoniques de sessions éducatives avec remise d'un livre sur la prise en charge générale des démences proposés à 11 couples a montré dans le groupe ayant bénéficié du programme :

- Un désir des patients de s'impliquer dans les activités sur mesure
- Une réduction de 1,5 du nombre de domaines de la NPI présentés par les malades à la fin du suivi
- Pas de différence entre les 2 prises en charge sur la réduction de l'intensité des SPC
- Une réduction du temps consacré aux soins par l'aidant

D'autre part, il existe quelques études en ouvert de traitements non médicamenteux, rapportées dans des revues systématiques, avec quelques pistes de propositions de prise en charge des SPC. A partir de l'analyse faite par l'équipe de Shinagawa et al (2015), on peut les regrouper sous différentes thématiques.

Méthodes comportementalistes:

- Proposer des anciennes activités et des jeux appréciés pour réduire des comportements socialement déviants
- Remplacer des comportements stéréotypés par une « thérapie dite routinière »
- Utiliser le modèle « antécédent – comportement – conséquence » qui cherche à comprendre l'origine de la déviance comportementale
- Utiliser des techniques de réhabilitation favorisées par la préservation relative de la mémoire procédurale

Modifications de l'environnement :

Plusieurs petites séries évoquent l'importance de l'environnement et suggèrent différentes actions mais il s'agit de techniques personnalisées qui ne se prêtent pas aux études même en ouvert de cohortes, comme :

- Réduire la stimulation sensorielle de l'environnement (diminuer l'éclairage, la sonorité...) ou
- Majorer le confort des patients ayant des besoins non verbalisés ou
- Assurer la sécurité des malades.

Supervision nutritionnelle : pour réduire le grignotage, la boulimie, les prises de poids, et aussi les fausses routes

Éducation spécifique DLFT de l'aidant et Soutien :

- Explications des raisons de survenue des SPC
- Informations sur l'intérêt de construire une vie routinière, structurée mais, en même temps proposer des activités diversifiées
- Présentation de l'intérêt des règles d'hygiène de vie chez des patients ayant des addictions
- Identification des facteurs de stress et apprentissage des méthodes de résolution de problèmes
- Apprendre les méthodes de communication lors de troubles du langage
- Information sur les aides possibles en fonction de l'âge, les structures de répit et les unités de soins et de vie en cas de difficultés comportementales prolongées

2. LA NEUROSTIMULATION

Les essais réalisés avec les techniques de stimulation transcrânienne lors de DLFT ont surtout eu comme objectifs de rechercher un bénéfice sur la cognition, et en particulier le langage dans les aphasies primaires progressives (APP). Deux études ont aussi mis en évidence un bénéfice comportemental supplémentaire de la tDCS pour l'une, de la rTMS pour l'autre sur l'apathie et la dépression dans les formes langagières (Benussi 2020 ; Pytel 2021).

3. LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

En 2022, **13 études randomisées en double aveugle** ciblant les SPC lors de DLFT ont été publiées, 5 avant 2009 (rapportées dans les méta-analyses systématisées) et 8 après 2009. On peut regrouper en 4 catégories les molécules étudiées.

a) Molécules sérotoninergiques

Paroxetine. Une première étude s'est montrée significativement positive sur une durée de 14 mois à la posologie de 20mg versus Piracetam sur le score total à la NPI (Moretti 2003). En revanche une seconde étude avec 40 mg contre placebo en cross over sur des périodes de 9 semaines, n'a pas montré de bénéfice (Deakin 2004).

Trazodone. Inhibiteur de la recapture de la sérotonine original car aussi agoniste du récepteur 5HT1a et antagoniste du récepteur 5 HT2a, la trazodone a montré sa capacité à augmenter le taux de sérotonine au niveau du cortex frontal (Pazzagli 1999). Une réduction significative du score total NPI versus placebo en cross over sur des périodes de 6 semaines avec une augmentation progressive par pallier de 50mg jusqu'à 300mg (Lebert et al, 2004) et une réduction de plus de 50% du score global NPI dans 38% des cas ont été observées, avec une amélioration particulièrement notable sur les troubles des conduites alimentaires, l'irritabilité, la dysphorie, et l'agitation avec une posologie de 300mg. Cette molécule est disponible en France par autorisation accès compassionnel (site e-saturne) et est délivrée par les pharmacies hospitalières.

b) Molécules dopaergiques

- **Dextroamphétamine.** Une amélioration significative est rapportée avec une posologie de 20mg dans une étude cross over avec des périodes de 3 semaines comparativement à la baseline en particulier sur l'apathie et la désinhibition (Huey 2008).
- **Agomelatine.** Une amélioration significative est rapportée avec une posologie de 50mg sur l'item apathie de la NPI comparativement à la baseline réalisée sur étude cross over avec des périodes de 10 semaines (Callegari 2016).
- **Tolcapone.** Une faible amélioration significative est rapportée avec une posologie de 600mg dans une étude cross over avec des périodes de 9 jours comparativement à la baseline sur la dépression et l'irritabilité, mais avec accentuation de l'apathie (Fremont 2020). Pas de différence avec le placebo.

c) Traitements anti-Alzheimer

Aucun bénéfice comportemental n'est rapporté ni avec les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, ni avec la mémantine. Des aggravations comportementales portant sur les comportements persévératifs ont même été notées (Mendez 2007, Boxer 2013).

d) Autres molécules

Ocytocine. Effet à tendance positive à une semaine sur l'apathie et l'empathie, mais aggravation des troubles des conduites sexuelles dans 31 % des cas (Finger 2015)

Hydromethylthionine. Elle appartient aux molécules « disease modifying » essayées, sans effet significatif sur le comportement (Shiells 2020)

Souvenaid. Complément alimentaire d'effet significativement positif sur le score total à la NPI après une prise sur une période de 12 semaines dans une étude en cross over en complément de la mémantine (Pardini 2015). À noter que le Souvenaid n'est pas disponible en France.

D'autres molécules ont fait l'objet d'études en ouvert ou de petites séries. Des méta-analyses systématisées récentes (Gambogi et al 2021 ; Trieu et al, 2020 ; Le et al, 2021) pointent l'intérêt ciblé de certaines molécules.

Fluvoxamine et sertraline.

À dose de 50 mg pour la fluvoxamine (Ikeda et al, 2004), 50 à 100 mg (Mendez et al, 2005) pour la sertraline, un effet positif sur les comportements stéréotypés et persévératifs, a été rapporté.

Citalopram.

À dose de 30 mg, une amélioration sur l'irritabilité, la désinhibition, et la dépression a été décrite (Herrmann 2012).

e) Classes pharmacologiques non recommandées

(1) Antipsychotiques

Seuls quelques cas cliniques avec des patients qui ne répondent pas toujours aux critères diagnostiques de DLFT actuels rapportent un bénéfice d'un antipsychotique, à l'exception d'une étude en ouvert avec l'olanzapine à une dose moyenne de 3mg sur 24 mois qui ne rapporte sur l'échelle NPI un bénéfice que sur le délire et les pleurs (Moretti 2003). Seule la quétiapine (150mg) a fait l'objet d'une étude en double aveugle (Huey 2008) ne montrant aucune amélioration comportementale après 3 semaines. Parmi le peu de cas cliniques rapportés, on notera l'intérêt de l'aripiprazole à la dose de 30mg chez un patient de 61 ans présentant de sévères stéréotypies vocales à connotation sexuelle ayant résisté à la sertraline et à la paroxétine, comme à 3mg de rispéridone puis à 200mg de quetiapine (Reeves 2013).

Les antipsychotiques sont particulièrement mal tolérés lors des DLFT induisant des troubles de vigilance, mais surtout des troubles moteurs parfois sévères à l'origine d'une perte de la mobilité, ou d'une antérocolis et une possible aggravation des troubles cognitifs. L'halopéridol a été rapporté comme cause de décès (Powell 2014). Certaines équipes parlent d'hypersensibilité aux antipsychotiques comme lors de maladie à corps de Lewy (Czarnecki 2008) (Kerrsens 2008).

Tsai & Boxer, 2014 recommandent, que, en raison

- Des faibles preuves du bénéfice des antipsychotiques lors de SPC dans les DLFT,
- De la vulnérabilité élevée aux effets extrapyramidaux,
- De l'augmentation du risque de mortalité,

soient mis en balance d'une part les avantages éventuels pour la qualité de vie lors de troubles graves du comportement résistants aux traitements recommandés avec, d'autre part le risque d'apparition d'effets indésirables graves.

On propose de se limiter, comme indications, aux troubles psychotiques (délire, hallucinations), et vocalisations résistantes aux IRS, en privilégiant les antipsychotiques paraissant moins à risque d'effets secondaires graves comme l'aripiprazole en choisissant pour initiation de faibles posologies.

Une surveillance rapprochée par le clinicien est à recommander après l'introduction d'un antipsychotique de 2^e génération.

Il n'y a pas d'indication à prescrire un neuroleptique de première génération.

(2) Anxiolytiques

Même si les anxiolytiques sont très souvent utilisés lors de DLFT, plus même que lors de MA (Tartaglia 2014), aucune donnée n'est disponible sur leurs bénéfices ou les éventuelles intolérances.

Au final, si, les IRS en général, la trazodone en particulier, sont recommandés pour réduire globalement les SPC productifs des patients ayant une DLFT (Gambogi et al, 2021), des recommandations par symptôme, peuvent être faites à partir des méta-analyses standardisées récentes (Gambogi et al, 2021 ; Trieu et al, 2020 ; Le et al, 2021) en ne gardant que les molécules disponibles en France (Tableau 2).

4. PRISE EN SOINS DES MALADES ET DE LEURS AIDANTS

La plupart des patients DLFT relèvent d'un accompagnement par les centres mémoire de ressources et de recherche compte tenu de la difficulté diagnostique initiale parfois. La majorité des patients débutant avant 75 ans, une orientation sur les services de Neurologie est souvent adaptée, mais cette pathologie moins exceptionnelle après 75 ans que ce qui a été rapporté antérieurement fait aussi partie des missions des CMRR gériatriques. Les réseaux de prise en charge lors de MA sont souvent aussi indiqués pour les personnes ayant une DLFT, certaines ESAD offrent des dérogations d'âge même pour les malades de moins de 60 ans. Les UCC n'ont pas de critères d'âge pour les admissions dans leur cahier des charges. Vues les spécificités, une orientation des aidants vers l'association de familles France DFT est à recommander et aussi, comme maladie neurologique rare, vers l'association BRAIN-TEAM.

5. COMMENTAIRES DES EXPERTS

Ces recommandations s'appuient sur la littérature. Les experts souhaitent préciser différents points :

- Les expériences en interventions non médicamenteuses, qui n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité, restent peu fréquentes en France du fait d'un besoin conséquent en professionnels formés pour réaliser des programmes personnalisés et chronophages, souvent hélas non présents dans les équipes bien que justifié.
- Les expériences en France de neurostimulation sont limitées aussi par le faible accès à la technique.
- Compte tenu de l'absence d'amélioration observée avec les traitements prescrits dans la maladie d'Alzheimer et la possibilité même d'effets indésirables comportementaux, ces traitements peuvent intégrer le groupe des classes pharmacologiques non recommandées.
- Les experts recommandent en priorité les molécules sérotoninergiques bien tolérées qu'ils utilisent en première intention après avoir éliminé les SPC d'étiologie non neurologique (tableau 1). La désinhibition sexuelle est traitée comme les autres signes de désinhibition. Les antipsychotiques doivent être utilisés de façon exceptionnelle pour les signes psychotiques ou les vocalisations résistantes aux autres traitements. Les experts précisent qu'ils n'ont pas d'expérience dans l'utilisation de la dextroamphétamine et de l'ocytocine et que des molécules comme la tolcapone aux effets indésirables non négligeables sont difficilement recommandables. Le tableau 3 résume les indications et paramètres de surveillance des molécules facilement utilisables en France. Le jeune âge fréquent des patients d'une part et l'absence d'hypocholinergie provoquée par la maladie d'autre part, permet une utilisation ponctuelle moins difficile que lors de la maladie d'Alzheimer des anxiolytiques de demi-vie intermédiaire ou ayant un effet anticholinergique.

Etiologies	Mécanismes
Somatiques et iatrogéniques	<ul style="list-style-type: none"> • Survenue d'un inconfort, de douleurs, d'état confusionnel, iatrogénie ou sevrage médicamenteux
Sensorielles	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction de la compréhension lors de surdité
Psychologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Retentissement de mises en échec, de reproches. • Poursuite d'un trait de caractère antérieur voire d'une vulnérabilité psychiatrique
Environnement humain	<ul style="list-style-type: none"> • Réponse non adaptée des proches, favorisée par la non compréhension de la maladie et par l'épuisement. • Niveau de tolérance de l'environnement humain (voisins, aidants à domicile...)
Environnement social et matériel	<ul style="list-style-type: none"> • Facilité d'accès à des activités moins contrôlées par le patient (consommation alcool, excès de vitesse, dépenses excessives ...) • Intensité des relations sociales antérieures • Accès à des équipements dangereux (armes, sports de l'extrême...) • Inadéquation de lieux de vie, (surfaces, bruits)
Neurologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Déficits cognitifs • Réductions des neurotransmetteurs • Génétique : typage de la DLFT

Tableau 1 – Facteurs étiologiques des troubles du comportement lors de DLFT

SPC	Molécules proposées dans la littérature
Apathie	Dextroamphétamine – agomelatine – ocytocine
Désinhibition	Citalopram – dextroamphétamine
Agitation, agressivité, irritabilité	Trazodone* – paroxétine
Troubles des conduites alimentaires	Trazodone* – paroxétine – fluvoxamine
Stéréotypies	IRS, en particulier sertraline – fluvoxamine
Réduction empathie	Ocytocine

Tableau 2 – Propositions pharmacologiques internationales pour les principaux SPC des DLFT avec les molécules disponibles en France.

*Disponible en France dans les pharmacies hospitalières avec autorisation accès compassionnel

Classes	Molécules	Symptômes cible	Particularités dans effet	À surveiller plus particulièrement
Dopaergique	Agomelatine	Apathie		Bilan hépatique +++ Céphalées
Serotonergique	Classe des IRS	Désinhibition Irritabilité Troubles conduites alimentaires Instabilité psychomotrice Persévérations Dysphorie		Hypersudation Céphalées Akathisie les premières semaines Cauchemars Bruxisme Signes extrapyramidaux Natrémie chez les sujets âgés
	Études double aveugle			
	Paroxétine			
	Trazodone			Hypotension
	Études en ouvert			Allongement du QT, nombreuses associations contre indiquées
	Citalopram			
	Sertraline)		Comportements persévératifs	Myalgies
	Fluvoxamine		Comportements persévératifs	Risque de convulsions, Myalgies

Tableau 3 -Traitements en pratique en France
IRS : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Tableau synthétique pour l'aide à la prescription d'un psychotrope lors de DLFT quand il est indiqué :

Molécule	Dose initiale	Pallier d'augmentation	Nombre de prises	Dose max	Temps pour évaluer efficacité	Durée prescription	Durée
paroxétine	10 mg	10 mg toutes les 2, 3 semaines	1/J	40 mg	2 à 3 semaines	En fonction de la réponse	
sertraline	25 mg	25 mg toutes les 2, 3 semaines	1/J	100 mg	2 à 3 semaines	En fonction de la réponse	Comportements stéréotypés et persévératifs
escitalopram	5 mg	5 mg toutes les 2, 3 semaines	1/J	15 mg	2 à 3 semaines	En fonction de la réponse	
trazodone	50 mg	50 mg toutes les 2, 3 semaines	3/J	300 mg	2 semaines	En fonction de la réponse	
aripiprazole	2 à 5 mg	5 mg toutes les 2 semaines	1/J	15 mg	1 à 2 semaines	3 mois	-Troubles psychotiques -Vocalisations résistantes

Références bibliographiques

- **Lebert** F, Pasquier F, Souliez L, Petit H. Frontotemporal behavioral scale. *Alz Dis Assoc Dis* 1998 ; 12 : 335 – 339.
- **Ducharme** S, Bajestan S, Dickerson B, Voon V. Psychiatric presentations of C9orf72 mutation: what are the diagnostic implications for clinician ? *J Neuropsych Clin Neurosci* 2017; 29: 195–205.
- **Kales** HC , Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2015; 350: h369. doi: 10.1136/bmj.h369
- **Murley** AG, Rowe JB. Neurotransmitter deficits from frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 2018;141: 1263–85.
- **O'Connor** CM, Clemson L, Brodaty H, Low L-F, Jeon Y-H, Gitlin LN, et al. The tailored activity program (TAP) to address behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a feasibility and pilot study. *Disabil Rehabil* 2019;41:299–310.
- **Shinagawa** S, Nakajima S, Plitman E, Graff-Guerrero A, Mimura M, Nakayama K et al. Non-pharmacological management for patient with fronto-temporal dementia: a systematic review. *Alzheimers Dis* 2015; 45: 283–93.
- **Benussi** A, Dell'Era V, Cosseddu M, Cantoni V, Cotelli MS, Cotelli M, et al. Transcranial stimulation in frontotemporal dementia: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Alzheimers Dement (N Y)* 2020; 27 : e12033.
- **Pytel** V, Cabrera-Martín MN, Delgado-Álvarez A, Ayala JL, Balugo P, Delgado-Alonso C, et al. Personalized Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for primary progressive aphasia. *J Alzheimers Dis* 2021; 84: 151–167.
- **Moretti** R, Torre P, Antonello R, Cazzato G, Bava A. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavioral symptoms. *Eur Neurol* 2003; 49: 13–19
- **Deakin** J, Rahman S, Nestor PJ, Hodges JR, Sahakian BJ 2. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology* 2004; 172: 400–408.
- **Pazzagli** M, Giovannini MG, Pepeu G. Trazodone increases extracellular serotonin levels in the frontal cortex of rats. *Eur J Pharmacol* 1999;383: 249–257.
- **Lebert** F, Stekke W, Hasenbroekx, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomized, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 355–59.
- **Huey** E, Garcia C, Wassermann E, Tierney M, Grafman J. Stimulant treatment of frontotemporal dementia in 8 patients. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1981–82.
- **Callegari** I, Mattei C, Benassi F, Krueger F, grafman J, Yaldizli O, Sassos D, Massucco D, Scialo C, Nobili F, Serrati C, Amore M, Cocito L, Gialloreti L, Pardini M. Agomelatine improves apathy in FrontoTemporal Dementia. *Neurodegener Dis* 2016; 16: 352–6.
- **Fremont** R, Manoochehri M, Armstrong N, Mattay V, Apud J, Tierney M, Devanand D, Gazes Y, Habeck C, Wassermann E, Grafman J, Huey E. Tolcapone treatment for cognitive and behavioral symptoms in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alz Dis* 2020; 75: 1391–1403.
- **Mendez** M, Shapira J, McMurtray A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 84–7.
- **Boxer** A, Knopman D, Kaufer D, Grossman M, Onyike C, Graf-Radford N, Mendez M, Kerwin D, Lerner A, Chuang-Kuo W, Koestler M, Shapira J, Sullivan K, Klepac K, Lipowski K, Ullah J, Fields S, Kramer J, Miller B. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2013; 12: 149–156.
- **Finger** E, MacKinley J, Blair M, Oliver L, Jesso S, Tartaglia M, Borrie M, Wells J, Dziobek I, Pasternak S, Mitchell D, Rankin K, Kertesz A, Boxer A. Oxytocin for frontotemporal dementia: A randomized dose-finding study of safety and tolerability. *Neurology* 2015; 13: 174–181.
- **Shiells** H, Schelter B, Bentham P, Baddeley T, Rubino C, Ganesan H, Hammel J, Vuksanovic V, Staff R, Murray A, Bracoud L, Wischik D, Riedel G, Gauthier S, Jia J, Moebius H, Hardlund J, Kipps C, Kook K, Storey J, Harrington C, Wischik C. *J Alz Dis* 2020; 75: 501–519.
- **Pardini** M, Serrati C, Guida S, Mattei C, Abate L, Massucco D, Sassos D, Amore M, Krueger F, Cocito L, Gialloreti L. Souvenaid reduces behavioral deficits and improves social cognition skills in frontotemporal dementia: A proof-of-concept study. *Neurodegener Dis* 2015; 15: 58–62.
- **Gambogi** L, Guimaraes H, de Souza L, Caramelli P. Treatment of the behavioral variant of frontotemporal dementia: a narrative review. *Dement Neuropsychol* 2021; 15: 331–38.
- **Trieu** C, Gossink F, Stek ML, Scheltens P, Pijnenburg YAL, Dols A. Effectiveness of Pharmacological Interventions for Symptoms of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Systematic Review. *Cogn Behav Neurol*. 2020; 33:1–15
- **Le** C, Finger E. Pharmacotherapy for Neuropsychiatric Symptoms in Frontotemporal Dementia. *CNS Drugs*. 2021 Oct;35(10):1081–1096.

- **Ikedo** M, Shigenou K, Fukuhara R et al. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 117-21
- **Mendez** MF, Shapira JS, Miller BL. Stereotypical movements and frontotemporal dementia *Mov Disord* 2005; 20: 742-5.
- **Herrmann** N, Black SE, Chow T, Cappell J, Tang-Wai DF, Lanctot KL. Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012; 20: 789-97
- **Moretti** R, Torre P, Antonello R, Cazzato G, Griggio S, Bava A. Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias: A 24-month follow-up of 68 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2003; 18: 205-14.
- **Reeves**, RR & Perry, CL. Aripiprazole for Sexually Inappropriate Vocalizations in Frontotemporal Dementia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*: 2013; 33:145-6.
- **Powell** A, Flynn P, Rischbieth S, McKellar D. Managing severe aggression in frontotemporal dementia. *Australas Psychiatry* 2014; 22: 86-9.
- **Czarnecki** K, Kumar N, Josephs KA. Parkinsonism and the tardive antecollis in frontotemporal dementia-increased sensitivity to newer antipsychotics ? *Eur J Neurol* 2008; 15: 199-201.
- **Kerrsens** CJ, Pijnenburg YAL: Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal dementia. *Eur J Neurol* 2008; 15: 111-12.
- **Tsai** R, Boxer M. Treatment of frontotemporal dementia. *Curr Treat Options Neurol* 2014; 16(11): 319. doi:10.1007/s11940-014-0319-0.
- **Tartaglia** MC , MD, Hu B , Mehta K , Neuhaus J, Yaffe K , Miller B , Boxer A. Demographic and neuropsychiatric factors associated with off-label medication use in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014 ; 28 : 182-89.



SYMPTÔMES PSYCHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX (SPC) DU PATIENT JEUNE

Coordinatrice du groupe de travail (GT) : Sophie AURIACOMBE (neurologue, CHU Bordeaux)

Participants au GT : Marie Christine GELY-NARGEOT (Psychologue et professeure de psychopathologie et de neuropsychologie, Université Montpellier), Anaïs TRIBOUILLARD (Ergothérapeute pole gériatrique du CHV · Centre Hospitalier de Valenciennes), Gaëlle MARIE-BAILLEUL (gériatre, Village Landais Alzheimer, Dax) et Kevin RABIAN (Responsable projets de recherche, France Alzheimer, Paris)

Il existe une quasi absence de littérature concernant la prise en charge des symptômes psychologiques et comportementaux (SPC) chez le patient jeune atteint d'une maladie neurocognitive (« voir annexe sur la recherche bibliographique »). Cette absence a amené le groupe de travail à se poser la question de la différence entre patients jeunes et âgés concernant les SPC :

« Les SPC au cours de la maladie d'Alzheimer (MA) (et autres maladies neurocognitives) sont-ils différents chez les patients jeunes par rapport aux plus âgés ? »

En résumé, la littérature sur les effets de l'âge sur la fréquence des SPC des personnes atteintes de troubles neurocognitifs majeurs **est relativement limitée**, et elle concerne **quasi uniquement la maladie d'Alzheimer**.

Sur le plan quantitatif global, avec l'Inventaire Neuropsychiatrique (NPI), échelle la plus couramment utilisée, il n'y a pas de tendance claire pour dire que les SPC sont plus fréquents chez les patients Alzheimer jeunes comparativement aux plus âgés. Sur le plan qualitatif, **dépression, anxiété et apathie** pourraient être des symptômes plus fréquents chez les jeunes, mais il n'y a pas consensus. L'anosognosie ne serait pas plus fréquente chez les jeunes, mais les études sont très peu nombreuses.

Recommandations

En l'absence de littérature donnant des indications de prise en charge des symptômes psychologiques et comportementaux (SPC) du patient jeune atteint de maladie neurocognitive, nous proposons ici des principes généraux :

- Chaque symptôme psychocomportemental devrait être traité en fonction des recommandations établies en fonction de la pathologie neuroévolutive (ex. : les maladies frontotemporales), ou du symptôme, que ce soit sur le plan pharmacologique ou non pharmacologique, et avec la méthode DICE ([voir chapitre « DICE »](#)). L'absence ou la moindre fréquence des comorbidités chez le patient jeune (en dehors de l'épilepsie) est plutôt un gage de meilleure tolérance des traitements pharmacologiques. En ce qui concerne la dépression, l'échec des traitements pharmacologiques devrait conduire à essayer les psychothérapies. On soulignera la difficulté d'évaluer la dépression chez les sujets très aphasiques ou dont la maladie est très évoluée, avec parfois seulement des manifestations cliniques sans verbalisation (pleurs continus).
- En plus de l'absence de comorbidités, une des particularités du patient jeune atteint de **maladie neurocognitive** est la **persistance de capacités physiques** (sauf pathologies de type maladie de Parkinson, maladie à corps de Lewy et apparentées) : d'où la proposition **d'activités motrices adaptées**, au sens large, y compris simplement la marche accompagnée.
- Les activités plus cognitives doivent bien sûr, tenir compte des capacités restantes et des atteintes cognitives les plus importantes, notamment l'aphasie et les troubles visuospatiaux du syndrome de Benson (pas de lecture, de puzzle... mais plutôt écoute musicale ou promenade accompagnée). Un bilan pluridisciplinaire avec psychologue, ergothérapeute, orthophoniste peut permettre d'adapter les propositions au mieux.

- Il est indispensable que les activités proposées tiennent compte de la personnalité, des goûts, des compétences antérieures de la personne, en faisant preuve d'imagination et de créativité.
- Il s'agit d'éviter deux écueils : laisser le patient à son apathie, en sous-stimulation, ou au contraire faire de trop nombreuses propositions, et sur stimuler.

En institution (sur la base de l'expérience du Village landais Alzheimer qui propose 12 places d'EHPAD pour les moins de 65 ans).

Particularités des patients jeunes en institution

- Les patients arrivent à un stade modérément sévère voire sévère de leur pathologie, quand l'aidant est épuisé.
- Du fait du peu de structures disponibles pour les jeunes, l'entrée en institution représente une coupure double : un lieu de vie dorénavant différent de celui du conjoint, et possiblement éloigné.
- Les formes corticales postérieures de MA, avec leurs troubles visuo-spatiaux majeurs, posent des problèmes particuliers, alors que la mobilité est conservée. La déambulation persistante (parfois jusqu'à quelques jours avant le décès) nécessite des espaces importants, mais engendre anxiété, des chutes, et parfois un sentiment de persécution (en se heurtant dans le mobilier ou les autres personnes).
- Les difficultés lors des soins d'hygiène sont fréquentes et majeures : questionnement autour de la pudeur ? De l'absence d'incapacité physique ressentie ? De sentiment de honte ? De relation aidant professionnel/ aidé différente ?

Suggestions de prise en soin en institution

- Travail nécessaire sur le sentiment de proximité à instaurer avec le patient jeune pour avoir acceptation des soins (prise du traitement, soins d'hygiène, change de protections...)
- Possibilité d'utiliser le tutoiement pour le soin d'hygiène ou les moments plus difficiles (Attention tout de même avec le tutoiement qui d'un point de vue éthique va à l'encontre du principe d'équité et peut rapidement être infantilisant)
- Liberté d'aller et venir indispensable, malgré le risque de chute indéniable, ne pas utiliser de contention au fauteuil (sauf de façon exceptionnelle)
- Travail nécessaire avec la famille, jeune voire très jeune
- La formation des professionnels et régulation d'équipe indispensable (notamment pour rappeler les troubles cognitifs caractéristiques)

Références Bibliographiques

- **Altomari**, N., et al. 2021, A Comparison of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) and BPSD Sub-Syndromes in Early-Onset and Late-Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*.
- **Apelhof**, B., et al. 2019 Effects of a multidisciplinary intervention on the presence of neuropsychiatric symptoms and psychotropic drug use in nursing home residents with young-onset dementia: Behavior and Evolution of Young Onset Dementia part 2 (BEYOND-II) study, *The Am J of Geriatr Psy*
- **Baillon**, S., et al. 2019, Prevalence and Severity of Neuropsychiatric Symptoms in Early- Versus Late-Onset Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 34(7-8):433-438.
- **Baptista**, M. A. T., et al. 2019, Differences in Awareness of Disease Between Young-onset and Late-onset Dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 33(2):129-135.
- **Cummings**, J L, M Mega, and K Gray, 1994, The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44:2308-2314.
- **Falgas**, N., et al. 2021, The severity of neuropsychiatric symptoms is higher in early-onset than late-onset Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*.
- **Fang**, S, et al. 2022, Behavioral and psychological symptoms of early-onset and late-onset Alzheimer's disease among Chinese adults: analysis of modifiable factors. *Psychogeriatrics* 22:391-401.

- **Ferreira**, M. D. C., et al. 2018, Neuropsychiatric Profile in Early Versus Late Onset Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 33(2):93-99.
- **Gumus**, M., et al., 2021, Progression of neuropsychiatric symptoms in young-onset versus late-onset Alzheimer's disease. *Geroscience* 43(1):213-223.
- **Kaiser**, N. C., et al. 2014, Differences in anxiety among patients with early- versus late-onset Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 26(1):73-80.
- **McKhann**, G, et al. 1984, Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34:939-944.
- **McKhann**, G., et al. 2011, The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer and Dementia* 7 (3)(May):263-9.
- **Mushtaq**, R., et al. 2016, A Comparison of the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) in Early-Onset and Late-Onset Alzheimer's Disease – A Study from South East Asia (Kashmir, India). *Cureus* 8(5):e625.
- Park, HK, et al., 2015, Cognitive Profiles and Neuropsychiatric Symptoms in Korean Early Onset Alzheimer's Disease Patients: A CREDOS Study. *Journal of Alzheimer's Disease* 44:661-673.
- **Ryan** B et al, 2021 Sociodemographic and Clinical Characteristics YOD vs LOD Comparative Study *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2021 Jul-Sep 01;35(3):200-207.
- **Toyota**, Y., et al. 2007, Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 22(9):896-901.
- **van Vliet**, D., et al. 2012, Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Young-Onset Compared to Late-Onset Alzheimer's Disease – Part 1: Findings of the Two-Year Longitudinal NeedYD-Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 34(5-6):319-327.
- **Wong**, J.F.W. et al, 2020, Characteristics of Young-Onset and Late-Onset Dementia Patients at a Remote Memory Clinic. *Can J Neurol Sci* 00 :1-8

XI

SYMPTÔMES PSYCHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX (SPC) DU PATIENT ATTEINT DE TROUBLES PSYCHIATRIQUES SÉVÈRES

Coordonnateur du groupe de travail (GT) : Jean-Michel Dorey (psychiatre, Hospices Civils de Lyon, CH Le Vinatier)

Participants du GT : Jean-Pierre Schuster (psychiatre, Centre hospitalier Universitaire Vaudois, Suisse), Benoit Schorr (psychiatre, CHU de Strasbourg), Hélène Saint-Martin (Neuropsychologue, CH le Vinatier)

A. ÉTAT DES LIEUX SUR LES TROUBLES PSYCHIATRIQUES SÉVÈRES AVEC MALADIE NEUROCOGNITIVE

1. CADRE NOSOGRAPHIQUE ET DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les troubles psychiatriques comprennent un ensemble d'affections, dont la présentation clinique, l'âge de début, les répercussions fonctionnelles, et la physiopathologie sont hétérogènes.

Ne sont traités ici que les troubles psychiatriques sévères (TPS), **schizophrénie et trouble bipolaire**, désignés sous le terme de « severe mental illness » dans la littérature anglo-saxonne.

Il est démontré que le risque d'évolution vers un trouble neuro-cognitif majeur (TNM) est plus élevé chez les personnes souffrant d'un TPS, avec une survenue plus précoce (1,2). Il est aussi admis qu'une antériorité de TPS influence la présentation clinique et le cours évolutif des maladies neuro-évolutives avec en particulier un déclin cognitif accéléré (3).

Par ailleurs, devant tout TPS à début tardif (après l'âge de 40 ans) ou très tardif (après l'âge de 60 ans), il est important de rechercher un mode d'entrée psychiatrique dans une **maladie neuro-évolutive** notamment s'il existe une résistance, une mauvaise tolérance des traitements, ou un échappement thérapeutique.

À titre d'exemples :

- Les dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) peuvent être inaugurées par des modifications comportementales mimant une schizophrénie ou un trouble bipolaire (4)
- Les maladies à corps de Lewy (MCL) peuvent débuter par des épisodes dépressifs sévères avec caractéristiques psychotiques, mélancoliques, ou catatoniques, ou par un tableau de schizophrénie (5)
- Les causes de déclin cognitif des TPS sont méconnues avec des origines probablement multifactorielles(6):
- Facteurs neuro-développementaux à l'origine d'une diminution de la réserve cognitive,
- Sénescence cérébrale accélérée,
- Surexposition aux facteurs de risque de démence, notamment cardio-vasculaires,
- Impact potentiellement négatif de certains traitements psychotropes au long cours sur la cognition,
- Conduites addictives plus fréquentes.

Des études longitudinales ont aussi montré que le risque de maladie de Parkinson est 2 à 4 fois plus élevé chez les personnes âgées souffrant d'un trouble bipolaire (7) ou d'une schizophrénie (8,9).

Certains tableaux démentiels compliquant les TPS vieillissants ne sont pas d'origine neurodégénérative ou vasculaire mais semblent en lien avec une involution cognitive propre au processus physiopathologique de l'affection psychiatrique (10,11). Dans ce cas de figure, un diagnostic de **trouble neurocognitif majeur d'origine psychiatrique** (correspondant au concept historique de démence vésanique) pourrait être évoqué. Néanmoins, cette terminologie n'est actuellement pas reconnue dans les classifications.

2. PRÉSENTATION CLINIQUE ET OBSTACLES AU DIAGNOSTIC

Sur le plan clinique, le diagnostic d'une comorbidité neurodégénérative associée à un TPS est complexe en raison des chevauchements symptomatiques entre ces pathologies, ce qui rend difficile l'individualisation des manifestations comportementales et cognitives d'origine psychiatrique ou neurologique

Des modifications comportementales insidieuses de type frontal, telles qu'une augmentation de l'apathie, un changement des habitudes alimentaires, une adhésivité relationnelle, ainsi que des comportements verbaux ou moteurs répétitifs, peuvent orienter le diagnostic. De même, l'apparition de symptômes psychotiques inhabituels, comme des hallucinations visuelles ou musicales, est indicative. Une tonalité confuse des décompensations psychiques ainsi qu'une moins bonne tolérance aux traitements psychotropes sont des marqueurs de fragilité neurologique également à prendre en compte. L'apparition d'une désorientation spatiale dans des lieux connus, une atteinte du langage, ou une modification de l'autonomie par rapport au fonctionnement antérieur sont des signes d'alerte. Un suivi neuropsychologique avec des bilans de référence permet de mieux identifier une rupture dans le fonctionnement cognitif. Il n'existe pas de consensus concernant les outils de suivi. Dans la pratique, la MOCA est régulièrement utilisée. La BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia), une échelle composite permettant de mesurer différents domaines cognitifs, a été proposée (12).

L'examen neurologique visera à détecter la survenue ou la majoration d'une rigidité extrapyramidale, dont la signification sera accrue si le traitement n'a pas été modifié ou si cette rigidité devient asymétrique.

Le recours aux biomarqueurs d'imagerie, morphologique ou isotopique, n'est pas toujours contributif au diagnostic différentiel. En effet, une atrophie corticale et des anomalies métaboliques se retrouvent régulièrement dans les TPS, particulièrement dans les régions frontales, même en l'absence de tableau démentiel (13). Le Dat-SCAN permet d'identifier une association avec une pathologie du spectre parkinsonien, ou d'aider au diagnostic différentiel entre syndrome parkinsonien d'origine médicamenteuse ou neurodégénérative. Seuls les biomarqueurs du LCR ou la génétique permettent de guider le diagnostic. À l'avenir, le dosage des neurofilaments plasmatiques pourrait peut-être aider à distinguer les troubles cognitifs d'origine neurologique ou psychiatrique (14,15).

B. PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DE TPS AVEC MALADIE NEUROCOGNITIVE

Il n'existe aucune publication portant sur la prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse des SPC chez les patients souffrant d'un TPS compliqué d'une maladie neurocognitive. Dans ce contexte, la méthodologie PRISMA n'a pas pu être appliquée. Les recommandations exposées ci-dessous ont donc un faible niveau de preuve. Elles reposent sur :

- Des données de la littérature portant sur le traitement médicamenteux des TPS après l'âge de 65 ans
- Des avis d'experts basés sur la pratique et l'expérience clinique

1. PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DE FOND

Dans les maladies neurocognitives compliquant un TPS, l'usage des traitements psychotropes est complexe. Ces molécules sont reconnues comme efficaces sur les pathologies psychiatriques primaires, mais potentiellement délétères sur la cognition, l'autonomie et le comportement.

a) Schizophrénie

Les traitements psychotropes des patients souffrant d'une schizophrénie doivent être maintenus aux posologies minimales efficaces en tenant compte du rapport bénéfice/risque. Dans cette population, les posologies moyennes en psychotropes sont habituellement plus élevées que chez les patients sans antécédents psychiatriques traités pour SPC, et moins élevées que chez les patients jeunes avec TPS (16). Il est recommandé d'éviter les co-prescriptions d'antipsychotiques, et de privilégier les antipsychotiques de seconde génération (17,18). Il est également nécessaire de contrôler la charge anticholinergique de l'ordonnance pour limiter les troubles cognitifs d'origine iatrogène (19). En conséquent, les antipsychotiques à faible effet anticholinergique sont à privilégier (risperidone, aripiprazole). Néanmoins, si un patient est bien

équilibré et tolère bien un antipsychotique de seconde génération connu pour ses effets anticholinergiques, ou sous un traitement antipsychotique de première génération, **il n'y a pas lieu de changer de molécule.**

Par ailleurs, il a été démontré qu'une diminution des traitements antipsychotiques, jusqu'à 50% de la dose initiale, améliore la cognition sans augmenter significativement le risque de rechute (20,21). La diminution du traitement doit se faire très progressivement par paliers mensuels, en raison du risque de rebond psychotique qui peut survenir en cas de décroissance brutale (22).

Quelques études ont souligné une bonne efficacité et une bonne tolérance en cas de maintien des antipsychotiques injectables d'action prolongé après l'âge de 60 ans (23-25). Ces traitements stabilisent les symptômes, diminuent le risque de rechute ainsi que le recours aux hospitalisations. L'American Psychiatric Association considère que les antipsychotiques d'action prolongée peuvent être poursuivis en cas de maladie neuro-évolutive associée à un TPS (26). Les symptômes psychotiques des schizophrénies à début très tardif, parfois prodromale d'une maladie neurocognitive, répondent bien à l'amisulpride à faible posologie (27).

Les traitements correcteurs anticholinergiques n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et peuvent être stoppés progressivement avec un impact bénéfique sur la cognition (28). Les stratégies médicamenteuses pour le traitement de fond de la schizophrénie avec maladie neurocognitive sont résumées dans le tableau 1.

Cas général	Cas particulier
Maintien du traitement AP de fond aux posologies minimum efficaces	Si bonne efficacité et tolérance d'un AP de 1 ^{re} génération ou seconde génération avec effet anticholinergique : pas d'indication à changer le traitement
Privilégier les AP de seconde génération	Si schizophrénie à début tardive (> 40 ans) ou très tardive (> 60 ans) : efficacité démontrée de l'amisulpride à faible posologie (< 200mg/j)
Privilégier les AP peu anticholinergiques (aripiprazole ou rispéridone)	Si nécessité de réduire l'AP : diminution par palier progressif mensuel jusqu'à 50 % de la dose initiale sans risque significatif de rechute (22)
Éviter les associations d'AP	Dans le cas d'une association ancienne d'AP avec bonne tolérance : pas d'indication à changer le traitement OU décroissance très progressive des traitements les plus anticholinergiques / 1 ^{re} génération en priorité
Maintien possible des AP d'action prolongée si bonne tolérance	
Traitements correcteurs anticholinergiques (Artane®, Akineton®) à stopper progressivement par paliers hebdomadaires afin de limiter le risque de symptômes de sevrage	

Tableau 1 : Stratégies médicamenteuses pour le traitement de la schizophrénie associées à une maladie neurocognitive

AP : antipsychotique

b) Trouble bipolaire

Dans le trouble bipolaire, les antipsychotiques sont utilisés comme régulateurs de l'humeur. Les règles d'utilisation dans un contexte de maladie neurocognitive sont les mêmes que dans la schizophrénie. Il n'existe pas de publications concernant l'usage du lithium chez les patients bipolaires avec maladie neurocognitive. Dans la pratique, le lithium peut être maintenu si ce traitement est bien toléré et a montré son efficacité sur la stabilisation de la maladie. Si le rôle neuro-protecteur du lithium a été démontré dans les troubles bipolaires, le risque d'intoxication aiguë par surdosage demeure plus élevé chez les personnes âgées indépendamment du statut cognitif (29). Un abaissement des lithémies cibles entre 0.4 et 0.7 mmol/l est recommandé en population gériatrique (30). Attention aux associations médicamenteuses à risque (notamment diurétiques de l'anse et thiazidiques, Inhibiteur de l'enzyme de conversion, Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, AINS, Corticoïdes...). L'apparition d'un syndrome confusionnel ou de signes cliniques de surdosage malgré une lithémie dans la fourchette thérapeutique doit faire éliminer une intoxication à lithémie normale. Dans ce cas de figure, le dosage de la lithémie intra-érythrocytaire peut s'avérer utile. Les antidépresseurs ne doivent pas être prescrits ici, sans couverture par un thymorégulateur (31). Comme chez l'adulte jeune sans maladie neurocognitive, les virages dépressifs peuvent être traités par quetiapine ou lamictal (32). Les antidépresseurs ne sont pas un traitement de première intention de l'agitation dans le trouble bipolaire avec maladie neuro-évolutive en raison du risque d'aggravation la symptomatologie comportementale par induction d'un virage de l'humeur ou d'un état mixte (33). Les stratégies médicamenteuses pour le traitement de fond du trouble bipolaire avec maladie neurocognitive sont résumées dans le tableau 2.

Cas général	Cas particulier
Les AP utilisés comme régulateur de l'humeur dans le trouble bipolaire répondent aux mêmes règles de prescription que dans la schizophrénie	Pas de prescription d'antidépresseurs sans couverture par un régulateur de l'humeur
Les anti-épileptiques utilisés comme régulateur de l'humeur peuvent être maintenus en surveillant attentivement leur tolérance	Si décompensation dépressive, prescription possible de quetiapine ou de lamotrigine
<p>Le lithium peut être maintenu si traitement bien toléré et efficace sur la stabilisation du trouble</p> <ul style="list-style-type: none"> cibler des lithémies entre et 0.4 et 0.7 mmol/l attention aux intoxications à lithémie normale pas d'arrêt brutal du lithium sauf urgence médicale (événement médical aigu type IRA) ; dans tous les autres cas (insuffisance rénale chronique, hypothyroïdie, hypercalcémie chronique, prise de poids par ex.), avis spécialisé et discussion multidisciplinaire devant le risque de déstabilisation thymique et de dégradation cognitive après arrêt du lithium. 	Si nécessité de réduire l'AP : diminution par palier progressif mensuel jusqu'à 50 % de la dose initiale sans risque significatif de rechute (22)

Tableau 2 : Stratégies médicamenteuses pour le traitement du trouble bipolaire avec une maladie neurocognitive

AP : antipsychotique

2. PRISE EN CHARGE DES DÉCOMPENSATIONS COMPORTEMENTALES AIGÜES CHEZ PATIENT ATTEINT DE TPS AVEC MALADIE NEUROCOGNITIVE

Comme pour les maladies neurocognitives hors contexte psychiatrique, toute décompensation comportementale aiguë doit faire rechercher une cause médicale. Les personnes souffrant d'un TPS présentent un vieillissement prématuré, une mortalité augmentée, et ont plus de comorbidités médicales que la population générale (34,35).

En cas de décompensation psychiatrique typique, la prise en charge pharmacologique demeure la même que dans les TPS sans maladie neurocognitive, avec une vigilance accrue autour des effets secondaires, notamment anticholinergiques. Une augmentation ou des associations temporaires de psychotropes peuvent s'avérer nécessaires, notamment l'adjonction d'un antipsychotique sédatif en cas d'agitation ([voir chapitre « crise comportementale »](#)).

L'existence d'une maladie neurodégénérative n'est pas une contre-indication à l'électro-convulsivothérapie souvent mieux tolérée dans la durée que les traitements médicamenteux (36,37).

En cas de maladie de Parkinson, ou de MCL, la clozapine et la quetiapine, peuvent être prescrites à des posologies pouvant être plus élevées qu'en l'absence de co-morbidité psychiatrique. Ces molécules ayant des propriétés anti-cholinergiques, le risque de confusion est majoré avec l'augmentation des posologies. La Clozapine est à privilégier devant une efficacité supérieure à la Quetiapine, mais ses modalités de surveillance freinent sa prescription et sont à l'origine d'une sous-utilisation. En cas de mauvaise tolérance, l'introduction de pimavansérine peut s'envisager, avec un délai d'action plus long de l'ordre de 6 semaines (38). En cas de résistance, le switch vers la Clozapine est nécessaire si la Quetiapine a été introduite en première instance. En cas de résistance à la Clozapine, une association Clozapine + Pimavansérine peut s'envisager.

Certains effets secondaires des psychotropes peuvent mimer des TPC. Ainsi, les antipsychotiques et les antidépresseurs peuvent provoquer ou aggraver un syndrome apathique, une agitation ou favoriser une akathisie. Certains antidépresseurs peuvent induire des troubles du sommeil. Un allègement de ces traitements doit s'envisager en cas d'apathie ou de déambulations inexplicables notamment nocturnes (39).

Références bibliographiques

1. **Ribe** AR, Laursen TM, Charles M, Katon W, Fenger-Grøn M, Davydow D, et al. Long-term Risk of Dementia in Persons With Schizophrenia: A Danish Population-Based Cohort Study. *JAMA Psychiatry*. nov 2015;72(11):1095–101.
2. **Diniz** BS, Teixeira AL, Cao F, Gildengers A, Soares JC, Butters MA, et al. History of Bipolar Disorder and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. avr 2017;25(4):357–62.
3. **Bendayan** R, Mascio A, Stewart R, Roberts A, Dobson RJ. Cognitive Trajectories in Comorbid Dementia With Schizophrenia or Bipolar Disorder: The South London and Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre (SLaM BRC) Case Register. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. juin 2021;29(6):604–16.
4. **Velakoulis** D, Walterfang M, Mocellin R, Pantelis C, McLean C. Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases. *Br J Psychiatry*. avr 2009;194(4):298–305.
5. **Kobayashi** K, Nakano H, Akiyama N, Maeda T, Yamamori S. Pure psychiatric presentation of the Lewy body disease is depression—an analysis of 60 cases verified with myocardial meta-iodobenzylguanidine study. *Int J Geriatr Psychiatry*. juin 2015;30(6):663–8.
6. **Jonas** K, Abi-Dargham A, Kotov R. Two Hypotheses on the High Incidence of Dementia in Psychotic Disorders. *JAMA Psychiatry*. 1 déc 2021;78(12):1305–6.
7. **Geelhand** de Merxem R, Launay S, Hanak C. Association Between Bipolar Disorder and Parkinson's Disease. *Psychiatr Danub*. oct 2023;35(Suppl 2):66–71.
8. **Faustino** PR, Duarte GS, Chendo I, Castro Caldas A, Reimão S, Fernandes RM, et al. Risk of Developing Parkinson Disease in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 1 févr 2020;77(2):192–8.
9. **Kuusimäki** T, Al-Abdulrasul H, Kurki S, Hietala J, Hartikainen S, Koponen M, et al. Increased Risk of Parkinson's Disease in Patients With Schizophrenia Spectrum Disorders. *Mov Disord*. juin 2021;36(6):1353–61.
10. **Nicolas** G, Beherec L, Hannequin D, Opolczynski G, Rothärmel M, Wallon D, et al. Dementia in middle-aged patients with schizophrenia. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(4):809–22.

11. **Musat** EM, Marlinge E, Leroy M, Olié E, Magnin E, Lebert F, et al. Characteristics of Bipolar Patients with Cognitive Impairment of Suspected Neurodegenerative Origin: A Multicenter Cohort. *JPM*. 11 nov 2021;11(11):1183.
12. **Cholet** J, Sauvaget A, Vanelle JM, Hommet C, Mondon K, Mamet JP, et al. Using the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) to assess cognitive impairment in older patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2014;16(3):326–36.
13. **Ducharme** S, Dols A, Laforce R, Devenney E, Kumfor F, van den Stock J, et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain*. 1 juin 2020;143(6):1632–50.
14. **Escal** J, Fourier A, Formaglio M, Zimmer L, Bernard E, Mollion H, et al. Comparative diagnosis interest of NfL and pNfH in CSF and plasma in a context of FTD-ALS spectrum. *J Neurol*. 2022;269:1522–9.
15. **Eratne** D, Loi SM, Walia N, Farrand S, Li QX, Varghese S, et al. A pilot study of the utility of cerebrospinal fluid neurofilament light chain in differentiating neurodegenerative from psychiatric disorders: A « C-reactive protein » for psychiatrists and neurologists? *Aust N Z J Psychiatry*. janv 2020;54(1):57–67.
16. **Uchida** H, Suzuki T, Mamo DC, Mulsant BH, Tanabe A, Inagaki A, et al. Effects of age and age of onset on prescribed antipsychotic dose in schizophrenia spectrum disorders: a survey of 1,418 patients in Japan. *Am J Geriatr Psychiatry*. juill 2008;16(7):584–93.
17. **Wu** et al. – 2015 – Antipsychotic polypharmacy among elderly patients .pdf.
18. **Arbus** C, Clement JP, Bougerol T, Fremont P, Lancrenon S, Camus V. Health management of older persons with chronically medicated psychotic disorders: the results of a survey in France. *Int Psychogeriatr*. mars 2012;24(3):496–502.
19. **Joshi** YB, Thomas ML, Braff DL, Green MF, Gur RC, Gur RE, et al. Anticholinergic Medication Burden-Associated Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1 sept 2021;178(9):838–47.
20. **Uchida** H, Suzuki T, Takeuchi H, Arenovich T, Mamo DC. Low dose vs standard dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Bull*. juill 2011;37(4):788–99.
21. **Takeuchi** H, Suzuki T, Remington G, Bies RR, Abe T, Graff-Guerrero A, et al. Effects of risperidone and olanzapine dose reduction on cognitive function in stable patients with schizophrenia: an open-label, randomized, controlled, pilot study. *Schizophr Bull*. sept 2013;39(5):993–8.
22. **Horowitz** MA, Moncrieff J, de Haan L, Bogers JPAM, Gangadin SS, Kikkert M, et al. Tapering antipsychotic medication: practical considerations. *Psychol Med*. janv 2022;52(1):32–5.
23. **Lee** IC, Shen YC. Aripiprazole Long-Acting Injectable For An Elderly Patient With Delusional Disorder And Mild Dementia. *Psychiatr Danub*. Fall 2021;33(3):376–7.
24. **Yang** KC, Liao YT, Yang YK, Lin SK, Liang CS, Bai YM. Evidence-Based Expert Consensus Regarding Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia from the Taiwanese Society of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology (TSBPN). *CNS Drugs*. août 2021;35(8):893–905.
25. **Lasser** RA, Bossie CA, Zhu Y, Gharabawi G, Eerdekens M, Davidson M. Efficacy and safety of long-acting risperidone in elderly patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. sept 2004;19(9):898–905.
26. **Reus** VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. janv 2017;15(1):81–4.
27. **Howard** R, Cort E, Bradley R, Harper E, Kelly L, Bentham P, et al. Antipsychotic treatment of very late-onset schizophrenia-like psychosis (ATLAS): a randomised, controlled, double-blind trial. *Lancet Psychiatry*. juill 2018;5(7):553–63.
28. **Drimer** T, Shahal B, Barak Y. Effects of discontinuation of long-term anticholinergic treatment in elderly schizophrenia patients. *Int Clin Psychopharmacol*. janv 2004;19(1):27–9.
29. **Velosa** J, Delgado A, Finger E, Berk M, Kapczinski F, de Azevedo Cardoso T. Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: a systematic review and meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand*. juin 2020;141(6):510–21.
30. **Nolen** WA, Licht RW, Young AH, Malhi GS, Tohen M, Vieta E, et al. What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium. *Bipolar Disord*. août 2019;21(5):394–409.
31. **Pacchiarotti** I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force Report on Antidepressant Use in Bipolar Disorders. *American Journal of Psychiatry*. nov 2013;170(11):1249–62.
32. **Yatham** LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. mars 2018;20(2):97–170.

33. **Ng** B, Camacho A, Lara DR, Brunstein MG, Pinto OC, Akiskal HS. A case series on the hypothesized connection between dementia and bipolar spectrum disorders: bipolar type VI? *J Affect Disord.* avr 2008;107(1-3):307-15.
34. **Olfson** M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry.* déc 2015;72(12):1172-81.
35. **Fleischhacker** WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens CH, Lambert M, Leucht S, et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry.* avr 2008;69(4):514-9.
36. **Hermida** AP, Tang YL, Glass O, Janjua AU, McDonald WM. Efficacy and Safety of ECT for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): A Retrospective Chart Review. *Am J Geriatr Psychiatry.* févr 2020;28(2):157-63.
37. **Borisovskaya** A, Bryson WC, Buchholz J, Samii A, Borson S. Electroconvulsive therapy for depression in Parkinson's disease: systematic review of evidence and recommendations. *Neurodegenerative Disease Management.* avr 2016;6(2):161-76.
38. **Tariot** PN, Cummings JL, Soto-Martin ME, Ballard C, Erten-Lyons D, Sultzer DL, et al. Trial of Pimavanserin in Dementia-Related Psychosis. *N Engl J Med.* 22 juill 2021;385(4):309-19.
39. **Brüne** M. The incidence of akathisia in bipolar affective disorder treated with neuroleptics—a preliminary report. *J Affect Disord.* mai 1999;53(2):175-7.

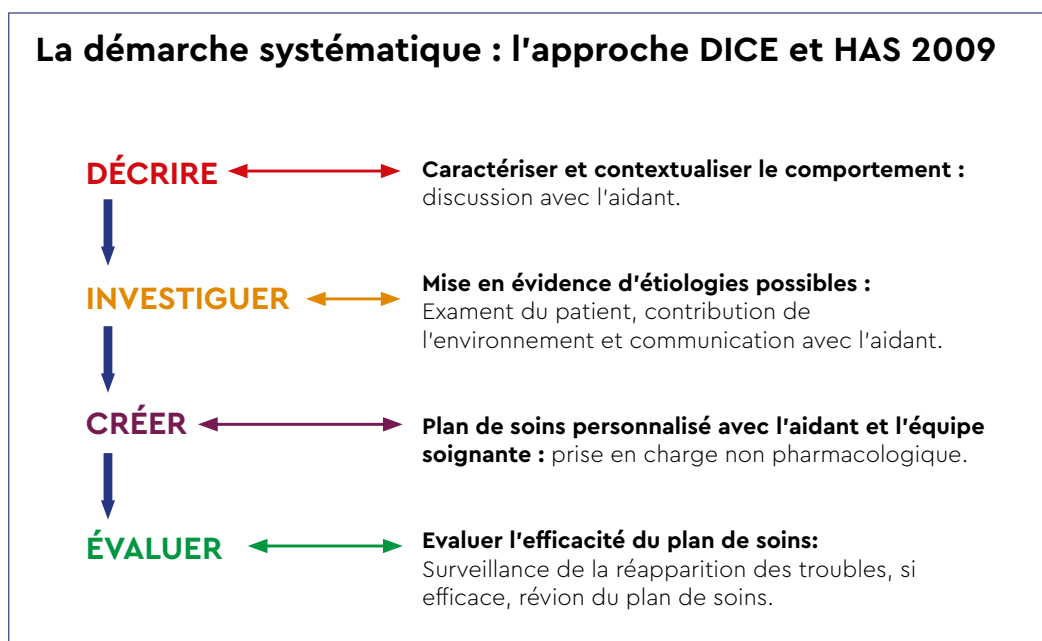
XII PRISE EN CHARGE GLOBALE DES SYMPTÔMES PSYCHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX (SPC)

A. APPROCHE DICE

Sandrine Augusto, IDE Consultation Mémoire, CHU Toulouse

Aujourd'hui, la prise en charge des SPC dans le cadre de la MA, reste très complexe pour deux raisons : 1- le caractère multifactoriel et l'hétérogénéité de leur étiologie et 2- les limites de la prise en charge, tant pharmacologique que non-pharmacologique. En effet, la prise en charge pharmacologique principale repose sur l'utilisation des psychotropes, notamment les antipsychotiques, ayant une efficacité relative au prix d'effets secondaires importants comme une augmentation de la morbidité et de la mortalité. C'est pourquoi, les données actuelles de la littérature et les différentes recommandations mettent les mesures non pharmacologiques au premier plan de cette prise en charge (4,5). Cependant, dans la pratique clinique quotidienne, nous sommes confrontés à la difficulté d'implantation de ces mesures. C'est pourquoi, il nous semble nécessaire, pour faire face à l'enjeu que représente les SPC, de développer une prise en charge multi-domaine et personnalisée dès le diagnostic et l'évaluation du symptôme, jusqu'à l'implémentation du traitement non pharmacologique et pharmacologique lorsqu'il est indiqué. À cette fin, l'approche « DICE » (6,7), en grande partie semblable à la prise en charge développée dans les recommandations de la HAS en 2009 (5), propose une démarche systématisée, standardisée, pragmatique et facile à implémenter en pratique clinique, composée de quatre étapes (Figure 1).

Figure 1 : La démarche systématique : l'approche DICE et HAS 2009

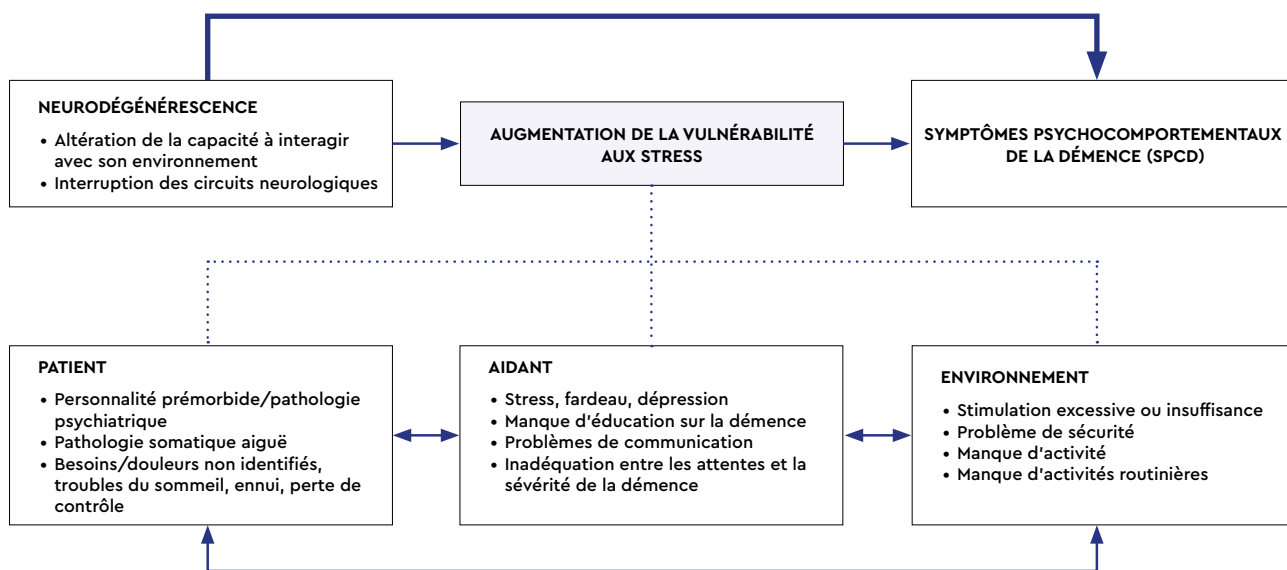


Ces étapes correspondent respectivement aux quatre étapes de la HAS 2009 (5) : « Identifier, Investiguer, Prescrire et Monitorer ».

La première étape « DÉCRIRE » est essentielle afin de bien caractériser le symptôme : Sommes-nous face à une agressivité verbale ? Physique ? Un délire ? Si on considère l'exemple de l'agitation, il est important de différencier l'agressivité de l'agitation de type comportements moteurs aberrants dont le traitement est totalement différent. Afin de bien caractériser le SPC, la question simple pourrait être adressée à l'aidant naturel ou professionnel : « Pourriez-vous décrire le SPC comme s'il s'agissait d'un film ? ». Ensuite, des questions issues des échelles validées tels que les items agitation/agressivité de l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI) (8) peuvent également enrichir cette description. Il paraît important de recueillir d'autres informations : le moment de la journée et/ou la nuit où l'agressivité est présente et les circonstances d'apparition, les facteurs qui semblent favoriser ou limiter le SPC et la possible association avec d'autres SPC (délires de persécution, anxiété).

La deuxième étape de la prise en charge, « INVESTIGUER », cherche et analyse les facteurs de risque associés au SPC. Il s'agit d'une évaluation standardisée et intégrée des causes des SPC liées au patient, à l'aidant et à l'environnement. Actuellement, le modèle multifactoriel des SPC est le modèle étiologique le plus accepté par la communauté scientifique (figure 2). Lorsque l'agitation est aiguë (inférieure à 3 semaines), on soupçonne des facteurs précipitants notamment liés au patient : causes somatiques (douleur, déshydratation, constipation, infection), iatrogènes (traitements confusiogènes), psychiatriques (décompensation d'un trouble psychiatrique ancien ou expression d'un état dépressif et/ou anxieux actuel).

Figure 2 : Facteurs associés à l'étiologie multifactorielle. Adapté de Kales et al., 2015 (7)

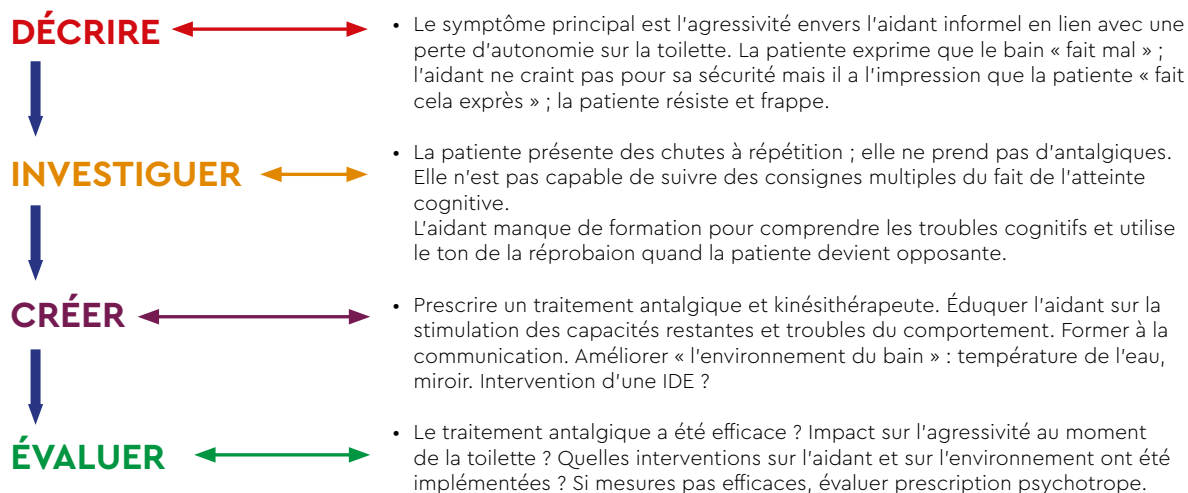


La troisième étape « CRÉER » consiste à élaborer et à proposer un plan d'intervention personnalisé (PIP) adressé au couple patient/aidant pour corriger les facteurs potentiellement réversibles et modifiables des SPC. Ainsi le PIP doit s'articuler autour de 3 axes basés sur les facteurs étiologiques retrouvés : la gestion de l'environnement, le soutien et la formation des aidants naturels et professionnels et la prise en charge du patient lui-même.

Si la sévérité, la fréquence et/ou le retentissement du SPC sont importants et/ou que les mesures non-pharmacologiques ne sont pas suffisantes, ou pas efficaces, des traitements pharmacologiques seront indiqués.

Enfin, **la quatrième étape, « ÉVALUER »**, propose de réévaluer le PIP. Dans cette étape, la réévaluation de l'efficacité /tolérance des traitements pharmacologiques, quand ils sont prescrits, est primordiale.

Figure 3 : Exemple d'agressivité verbale et physique envers son mari, au moment de la toilette/douche, chez une patiente de 80 ans atteinte d'une MA vivant à domicile



Références bibliographiques

- **Cummings** J, Mintzer J, Brodaty H, Sano M, Banerjee S, Devanand DP, et al. Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. *Int Psychogeriatr.* 2015;27(1):7-17.
- **Maust** DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, Kales HC. Antipsychotics, Other Psychotropics, and the Risk of Death in Patients With Dementia: Number Needed to Harm. *JAMA Psychiatry.* 2015 ; 72:438-445
- **Maher** AR, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, Hu JH, Ewing B, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011; 306:1359-9.
- **Kales** HC, Lyketsos CG, Miller EM, Ballard C. Management of behavioral and psychological symptoms in people with Alzheimer's disease: an international Delphi consensus. *Int Psychogeriatr.* 2019 Jan;31(1):83-90
- **Haute Autorité de Santé.** Recommandations professionnelles: maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs., Mai 2009.
- **Kales** HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia in Clinical Settings: Recommendations from a Multidisciplinary Expert Panel. *Journal of American Geriatric Society.* 2014;62(4):762-9.
- **Kales** HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *The British Medical Journal.* 2015;350.
- **Cummings**, J.L., et al., The neuropsychiatric inventory. *Neurology*, 1994. 44(12): p. 2308-2308
- **Porsteinsson** AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311:682-91.
- **Yunusa** I, Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Egualé T. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e190828. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0828>

B. ANTICIPER ET PRÉVENIR LES SPC (À DOMICILE ET EN INSTITUTION)

Coordonnateur du groupe de travail (GT): Thierry VOISIN (neurogériatre, CHU Toulouse)

Participants du GT : Dominique LEGER (psychiatre, CHG de Niort), Cécile Hanon (psychiatre, Hôpital Corentin Celton, Issy les Moulineaux), Alexandre JOUINI (Gériatre, CH Haute Côte d'Or, Montbard), Christine LENOVEL (IDE-IPA, CH Saint Briec), Aurelie BUISSON (Gériatre CHU de Saint Etienne), Ludivine DOUCELANCE (Psychomotricienne Libérale, IVRY SUR SEINE), Mai PANCHAL (Directrice Scientifique, Fondation Vaincre Alzheimer, Paris), Marie BERARD (Gériatre, CHU de Rouen), Marie GRUEL (Gériatre, CH Sud Charente Barbezieux Saint Hilaire), Claire DUFRIEN (Gériatre, CH de Libourne), Dominique HUVENT (Gériatre, Hôpital Gériatrique Les Bateliers, Lille), Eric MAEKER (Gériatre, Psychogériatre CH de Calais), Laura MORTREUX (Neuropsychologue, CHI Wasquehal), Audrey BROSSARD (Psychologue, Les Fontaines de Monjous, Dradignan), Sandrine PETIT (Psychologue, CHU Toulouse), Odile BAUDET MARECHAL (IDE, CHU Toulouse), Hélène Lys (Psychologue, CH Région Saint Omer, HELFAUT), Marion FLOCH (IDE-IPA, CH Yves Le Foll, SAINT BRIEUC) Comment anticiper et prévenir les troubles du comportement ?

I – Cadre général

1 – Pourquoi parler d'anticipation et de prévention ?

Quand on parle d'anticipation et de prévention des symptômes psychologiques et comportementaux (SPC) cela est sous-tendu par :

- des symptômes qui peuvent être présents dès le début de la maladie et/ou à tous les stades de son évolution. Chez la plupart des patients, ces symptômes sont souvent moins pris en compte que les troubles cognitifs notamment au début de la maladie
- un repérage de ces symptômes dès le début de la maladie ou au moment du diagnostic (mais également au cours de son évolution) car ils peuvent orienter : la démarche diagnostique vers telle ou telle affection ; et/ou vers une prise en charge spécifique
- la présence de ces symptômes conditionne souvent l'évolution de la maladie et sa prise en charge
- le fait qu'ils sont sources de souffrance et de baisse de qualité de vie pour le patient et qu'ils sont la première cause de détresse pour les aidants familiaux ou professionnels et par conséquent d'hospitalisation et d'entrée en institution ; ils augmentent de fait le coût de la prise en soins.

L'enjeu est donc de mieux les identifier à tous les stades de la maladie, afin de mieux les prendre en charge, d'essayer d'anticiper ces situations et surtout de mieux les prévenir, de mieux accompagner et de mieux former les aidants qu'ils soient familiaux ou professionnels.

2 – Anticipation, prévention : manque de preuves !

Lorsqu'on parle de prévention et d'anticipation, la grande difficulté est représentée par le manque de preuve scientifique quant à l'efficacité ou à l'impact des mesures mises en place sur la prévention de l'apparition de ces symptômes. En effet, même si de nombreuses études ont pu être réalisées et publiées sur les aspects de la prévention des symptômes psychologiques et comportementaux, les résultats sont parfois contradictoires et l'hétérogénéité des populations étudiées (domicile, établissements médico-sociaux, établissements sanitaires), des techniques, des stades de sévérité, des protocoles utilisés et de la rigueur méthodologique rendent difficiles la définition de recommandations claires.

Par ailleurs, aucune étude n'a réellement examiné l'impact de la prévention sur le développement des symptômes psychologiques et comportementaux, au cours des troubles neurocognitifs majeurs.

Dans ce domaine, les recherches futures devraient évaluer :

- La fréquence à laquelle les symptômes « bénins » évoluent vers des symptômes plus graves;
- Si le dépistage et la surveillance des symptômes comportementaux permettent d'identifier les comportements à un stade précoce et modifier leur évolution;
- Si le dépistage des facteurs de risque pour les symptômes comportementaux et la mise en place d'actions pour les modifier permettent de prévenir leurs occurrences.

3 – Anticipation, prévention

Par anticipation et prévention de quoi parle-t-on ? (cf. encadré)

DÉFINITIONS

Anticipation : Action de prévoir, de supposer ce qui va arriver ; hypothèse, supposition

Prévention : Actions visant à réduire l'impact des déterminants des maladies ou des problèmes de santé, à éviter la survenue des maladies ou des problèmes de santé, à arrêter leur progression ou à limiter leurs conséquences.

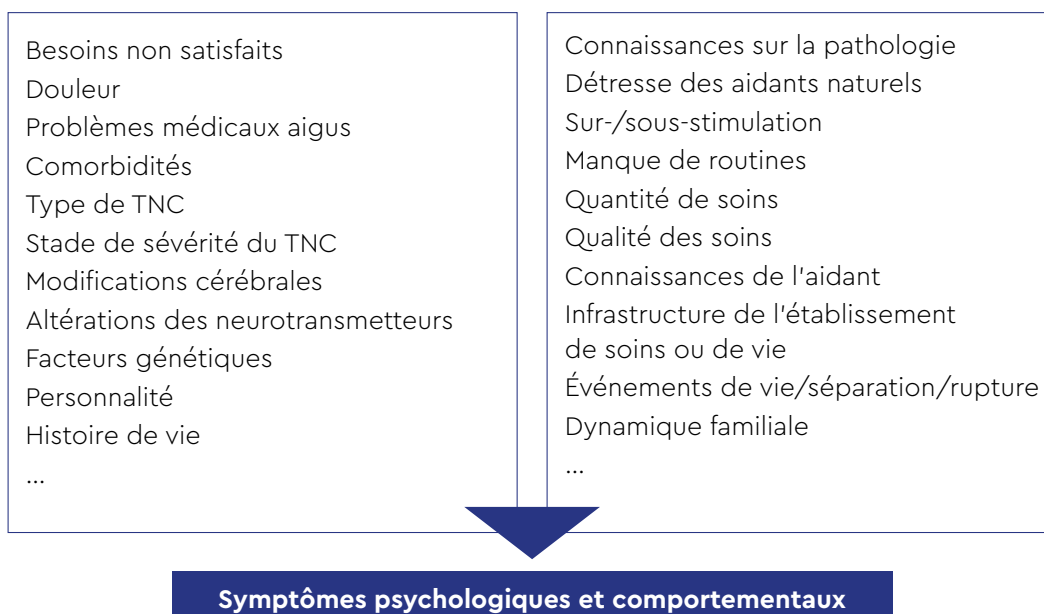
Les mesures préventives peuvent consister en une intervention médicale, un contrôle de l'environnement, des mesures comportementales, financières ou législatives, des pressions politiques ou de l'éducation pour la santé.

Tout d'abord par anticipation, on entend l'action de prévoir, de supposer ce qui va ou ce qui peut arriver, il s'agit donc d'hypothèses. Si on l'applique aux symptômes psychologiques et comportementaux cela veut dire que l'on fait l'hypothèse de l'apparition de ces symptômes, de la mise en place de moyens correctifs ou d'accompagnement en amont de l'émergence de ceux-ci pour que les professionnels et les accompagnants familiaux puissent être préparés, puissent savoir comment les gérer dès leur apparition, et ainsi limiter si possible l'aggravation de la symptomatologie, l'émergence de crises comportementales et leur épuisement.

Si on parle de prévention, il s'agit plutôt d'actions visant à réduire l'impact des déterminants des maladies ou des problèmes de santé, d'éviter leur survenue ou d'arrêter leur progression ou en limiter leurs conséquences. Appliquer aux symptômes psychologiques et comportementaux cela consiste donc à identifier et à agir sur les déterminants éventuels des symptômes psychologiques et comportementaux pour en limiter l'émergence (Figure 1, Tableau 1). Il peut s'agir également, lors de l'identification de certains symptômes peu sévères, d'en définir les déterminants éventuels d'aggravation afin de limiter leur progression. Ces mesures préventives peuvent consister en une intervention médicale, un contrôle de l'environnement, des mesures comportementales, financières ou législatives ou de l'éducation pour la santé. Cette éducation peut être proposée en fonction de la maladie, de son stade, aux patients, aux aidants familiaux, et/ou aux professionnels.

La prévention des symptômes psychologiques et comportementaux doit donc reposer sur une stratégie développée et adaptée à chaque patient. Les actions générales de prévention concernent : l'information et le soutien des patients et des aidants naturels ; la formation des professionnels ; le repérage des facteurs de risque ou des déterminants des SPC ; l'environnement du patient, qui doit être le plus adapté possible à son état.

Figure 1. Modèle étiopathogénique simplifié des SPC au cours de TNC



II – Plusieurs axes doivent être considérés dans le cadre de l'anticipation et la prévention des symptômes psychologiques et comportementaux :

1 – Anticipation, prévention : part intégrante d'un projet de soins global

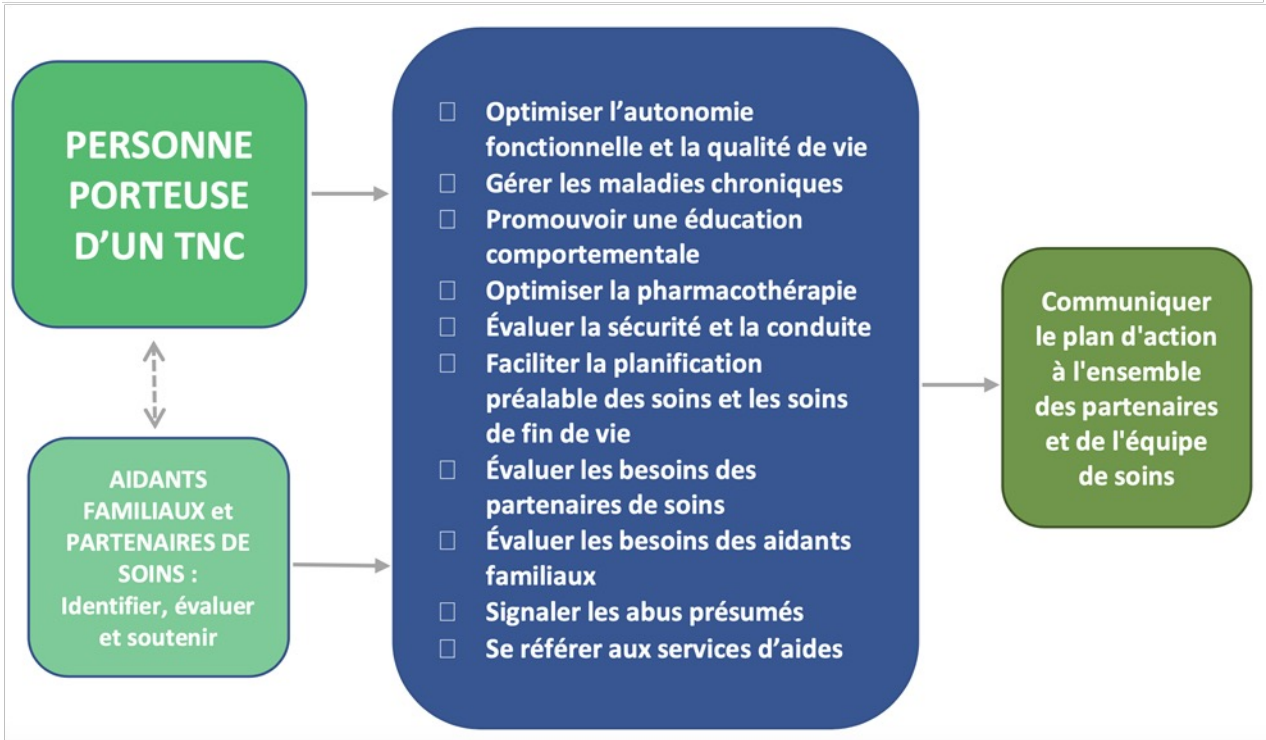
Tout d'abord, l'anticipation et la prévention des symptômes psychologiques et comportementaux doivent faire partie intégrante du projet de soins global des patients porteurs de troubles neuro cognitifs (TNC). Il est en effet difficile de séparer l'accompagnement global de la prise en charge comportementale. Il s'agit donc dans le cadre du projet de soins et d'accompagnement de repérer les facteurs prédisposants (contextuels) et les facteurs précipitants pouvant jouer un rôle dans la survenue des symptômes psychologiques comportementaux au cours des troubles neuro cognitifs (cf. Tableau 1). La prise en charge se construit donc autour du sujet, des aidants familiaux et professionnels et de l'environnement. On peut, par exemple, s'inspirer du plan de soins du Dementia Action Collaborative of Washington State.

Exemples de facteurs prédisposants	Exemples de facteurs précipitants au domicile, en hospitalisation ou en EHPAD
<ul style="list-style-type: none"> • les facteurs neurologiques : type de trouble neurocognitif, niveau d'autonomie fonctionnelle ; • les facteurs cognitifs : déficits cognitifs, capacité de communiquer ; • l'état de santé : en plus du trouble neurocognitif, autres problèmes de santé présents : dépression, arthrose, insuffisance cardiaque, etc. ; • les facteurs démographiques, historiques et culturels : âge, sexe, origine, religion, personnalité pré-morbide, parcours de vie, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • les facteurs personnels : besoins pouvant être compromis ou non satisfaits : douleur, soif, inconfort, insécurité, repos, élimination, ennui, etc.; • l'environnement physique : stimulation adaptée, sur-stimulation ou sous-stimulation ? Réactions aux stimuli externes? Chambre adaptée ou personnalisée, objets familiaux, repères, ... • l'environnement social : qualité et quantité des interactions sociales avec les proches, les autres patients/résidents ou les soignants; • l'environnement organisationnel : politiques et procédures, matériel, fournitures, organisation du travail, effectifs et ratios, formation, qualification et soutien clinique du personnel soignant. Le matériel est-il adapté aux besoins et aux spécificités du sujet ? Le matériel est-il disponible et fonctionnel ? Quel est le niveau de connaissances des soignants, des proches ? Les plans de soins et les directives sont-ils appliqués ? Quelles sont les contraintes entraînées par la charge de travail ? Les routines de soins sont-elles inflexibles ?

Tableau 1 : Déterminants des symptômes psychologiques et comportementaux : facteurs prédisposants ou précipitants des symptômes

Il est ainsi recommandé d'informer les patients et les aidants sur la maladie, sur les attitudes à privilégier dans chaque type de symptôme psychologique et comportemental, sur les façons de faire visant à assurer le bien-être et la sécurité physique du patient, ainsi que celles permettant de mieux aider le patient pour ses activités de base, mais également de mettre en avant les déterminants de ces symptômes psychologiques et comportementaux. L'information doit être répétée et adaptée en fonction de l'évolution et du stade de la maladie. Il est recommandé de les aider à mieux connaître les troubles : savoir repérer les facteurs favorisants (prédisposants et précipitants), les comprendre et encourager des attitudes relationnelles bienveillantes (savoir être). Cela concerne tout type d'aidant.

Dementia Care Plan and Clinical Tool Beyond Diagnosis



Ainsi dans le cadre du projet de soins global, les troubles physiques, qui sont souvent un élément central dans la compréhension des SPC, doivent être évalués et traités en conséquence. Il existe en effet des données dans la littérature qui mettent en avant l'influence des facteurs somatiques sur l'émergence de symptômes psychologiques et comportementaux. Parmi les causes somatiques les plus fréquentes de SPC figurent la douleur, les infections, les déséquilibres électrolytiques ou les troubles métaboliques, la rétention urinaire, la constipation, les bouchons de cérumen et autres. N'importe lequel d'entre eux peut favoriser ou participer à un SPC et un examen médical approfondi est donc requis. En particulier, la douleur entraîne souvent des SPC de divers types, telles que l'insomnie, l'agressivité ou l'agitation. La recherche et l'élimination des facteurs induisant la douleur sont essentielles, car la douleur est trop souvent non détectée et donc sous-traitée chez les personnes atteintes de TNC.

La prévention et la prise en charge de ces facteurs physiques peuvent ainsi permettre de diminuer dans certaines situations la survenue, la fréquence ou la sévérité des symptômes comportementaux.

Par ailleurs, certains facteurs physiques ou certains SPC comme les troubles du sommeil peuvent être responsables d'une augmentation du fardeau de l'aidant et sont une cause fréquente d'institutionnalisation. De même, identifier et traiter la perte auditive pourraient permettre d'améliorer la symptomatologie comportementale et être un éventuel élément de prévention: il s'agit là d'une intervention prometteuse, à faible risque et non pharmacologique dans la prévention et le traitement des SPC.

2 – Actions curatives et préventives

Sur le plan théorique, en l'absence d'études d'interventions efficaces claires sur la prévention des SPC, il est possible d'appliquer sur le plan préventif la plupart des actions curatives préconisées. Des actions curatives pouvant permettre soit de traiter soit de prévenir une aggravation de la symptomatologie. Ces actions curatives peuvent donc avoir également un rôle sur le plan préventif. Par conséquent, l'ensemble des actions décrites dans le chapitre de prise en charge non médicamenteuse peuvent être considérées comme de possibles pistes de prise en charge préventive (cf. Tableau 2). L'objectif n'est donc pas de reprendre les éléments de prise en charge curative décrites ailleurs dans ces recommandations qui peuvent être utilisés en prévention et en anticipation mais de reprendre des grandes lignes du dépistage, de l'évaluation et de la prise en charge.

De façon synthétique, les actions préventives et /ou curatives visent le plus souvent à:

- inciter et aider les professionnels et les aidants familiaux à repérer et reconnaître le plus tôt possible, dès le diagnostic de la maladie, les troubles psychologiques et comportementaux, et les former à les prévenir et à les gérer de façon optimale ;
- agir sur les paramètres (de prise en charge, listing, DICE [voir chapitre « DICE »](#), BPSD-DATE ...) d'environnement, de communication (savoir faire/savoir être, ...) [voir « traitement non pharmacologique »](#), ... afin d'éviter les facteurs pouvant favoriser les troubles.
- informer, soutenir les aidants (naturels et professionnels) autour des troubles présents ou à venir;

Et comme il a été évoqué précédemment l'application d'un projet soins optimal doit être la règle...

Ce projet de soins doit donc comprendre un volet centré sur les SPC et sur des actions menées auprès des aidants familiaux et/ou professionnels qui ont pour but : d'encourager leurs attitudes positives ; d'augmenter leur sentiment d'efficacité ; de diminuer leur sentiment de fardeau ; de favoriser leur bien-être ; de les aider à mieux utiliser les ressources humaines et matérielles potentielles ; de leur apprendre à identifier les symptômes d'épuisement ; de les encourager à prendre en charge leur santé physique et psychologique.

Ces interventions peuvent être communes à domicile et en établissements de soins ou médico-sociaux. La logique d'accompagnement s'entend bien sûr sur la notion de savoir-faire et de savoir être.

Domaines	Stratégies clés
Activités	<ul style="list-style-type: none"> • Introduire des activités qui puisent dans les capacités préservées et les intérêts antérieurs • Introduire des activités impliquant des mouvements répétitifs inspirés des activités quotidiennes (lavage des fenêtres, plier les serviettes, mettre des pièces dans un récipient, ...) • Mettre en place l'activité et aider le patient à initier la participation si nécessaire
Éducation et soutien des aidants	<ul style="list-style-type: none"> • Comprendre que les comportements ne sont pas intentionnels • Détendre les règles (par exemple, pas de bonne ou de mauvaise action dans l'exécution des activités/tâches tant que le patient et le soignant/accompagnant sont en sécurité) • Considérer qu'avec la progression de la maladie, le patient peut avoir de la difficulté à initier, à séquencer, à organiser et à terminer des tâches sans conseils • S'accorder avec le point de vue du patient sur ce qui est vrai et éviter de discuter ou d'essayer de raisonner ou de convaincre • Prendre soin de vous ; trouvez des opportunités de répit ; pratiquez des comportements positifs et assistez à des visites préventives avec un professionnel de santé • Identifier et s'appuyer sur un réseau de soutien
Communication	<ul style="list-style-type: none"> • Donner au patient suffisamment de temps pour répondre à une question • Utiliser des demandes verbales simples en 1 à 2 étapes • Utiliser un ton calme et rassurant • Offrir des choix simples (pas plus de 2 à la fois) • Éviter les mots et le ton négatifs • Toucher légèrement pour rassurer, calmer ou rediriger • Identifier-vous et les autres si le patient ne se souvient pas des noms ou des prénoms • Aider le patient à trouver des mots pour s'exprimer
Simplifier l'environnement	<ul style="list-style-type: none"> • Enlever ce qui encombre ou les objets inutiles (dans les pièces et dans les meubles de rangement) • Utiliser l'étiquetage ou d'autres signaux visuels • Éviter le bruit et les distractions lors de la communication ou lorsque le patient s'engage dans une activité • Utiliser des rappels visuels simples (flèches, pictogrammes, ...)
Simplifier les tâches	<ul style="list-style-type: none"> • Diviser chaque tâche en étapes très simples • Utiliser une invite verbale ou tactile pour chaque étape • Fournir des routines quotidiennes structurées qui sont prévisibles

Il est recommandé que tous les professionnels soient formés sur les SPC (facteurs de risques, symptômes, etc.) et leur prévention et connaissent les stratégies de communication adaptées (savoir faire/savoir être). Les intervenants professionnels doivent connaître les difficultés d'adaptation de la personne atteinte d'un trouble neurocognitif et le risque de situation de crise. Les professionnels doivent être formés à des principes spécifiques d'aide, de bienveillance dans les soins, mais aussi de résolution de situations difficiles. Il faut développer la formation aux techniques de relation au patient, en particulier lors de certaines actions qui peuvent être l'occasion de troubles du comportement : actes de la vie quotidienne intime tels que repas, toilette, habillage. Ces techniques ont pour buts : d'augmenter le sentiment d'efficacité ; de limiter les risques de détresse, d'épuisement ; d'éviter des attitudes qui pourraient être inadaptées et générer d'autres troubles.

L'environnement spatial et temporel a bien sûr un rôle également dans la genèse des SPC. Des actions de prévention doivent être également encouragées pour un environnement adapté au patient. Ces actions ont pour objet d'éviter que l'environnement joue un rôle défavorable dans la situation pathologique du patient, car des relations ont été établies entre certains types de SPC et des caractéristiques de l'environnement du patient. Il ne paraît pas possible à ce jour de déterminer s'il existe un environnement idéal pour tous les sujets. Le meilleur environnement pour un patient donné est celui qu'il perçoit comme sécurisant et rassurant à un stade donné de sa maladie, dans lequel il trouve les aides et les soins que son état requiert, où les facteurs de stress sont limités et où il peut recevoir un soutien affectif. C'est après une analyse de l'ensemble de ces besoins que les aidants et les professionnels peuvent, en tenant compte des souhaits du patient (s'il est en capacité de les exprimer, dans le cadre de directives anticipées, sur l'expression antérieure de souhait,...), déterminer avec lui quel est a priori le meilleur lieu de vie ou de soins. Ainsi, l'évaluation de l'adaptation de l'environnement doit être répétée dans le temps, car il s'agit d'un processus dynamique. L'adaptation de l'environnement spatial et temporel est essentielle, car un milieu inadapté peut contribuer à l'apparition de troubles psychologiques et comportementaux ou les aggraver. Par contre, un environnement rassurant peut les soulager et permet de vivre dans de meilleures conditions pour le malade comme pour l'aidant.

3 – Repérer, identifier

Dans cette logique d'anticipation et de prévention, il faut aussi envisager de pouvoir identifier le plus tôt possible l'existence de symptômes psychologiques et comportementaux et de ne pas attendre la situation de crise.

Le repérage, l'identification et la logique de prévention et de prise en charge des SPC doivent donc s'intégrer dans le plan de soins et de suivi:

- dès le diagnostic
- à chaque étape du suivi (au moins une fois par an ?)
- ou à chaque étape du parcours de soins ou lors de la survenue de phénomènes intercurrents (hospitalisation, changement de lieu de vie, ...).

Il est donc important de s'intéresser dès le diagnostic et à chaque étape du parcours à l'ensemble des symptômes non cognitifs de la maladie dont les symptômes comportementaux en s'aidant éventuellement d'échelle de repérage, voire chapitre dédié de façon spécifique.

Dépistage, identification et gestion des symptômes comportementaux chez les patients atteints de troubles neurocognitifs

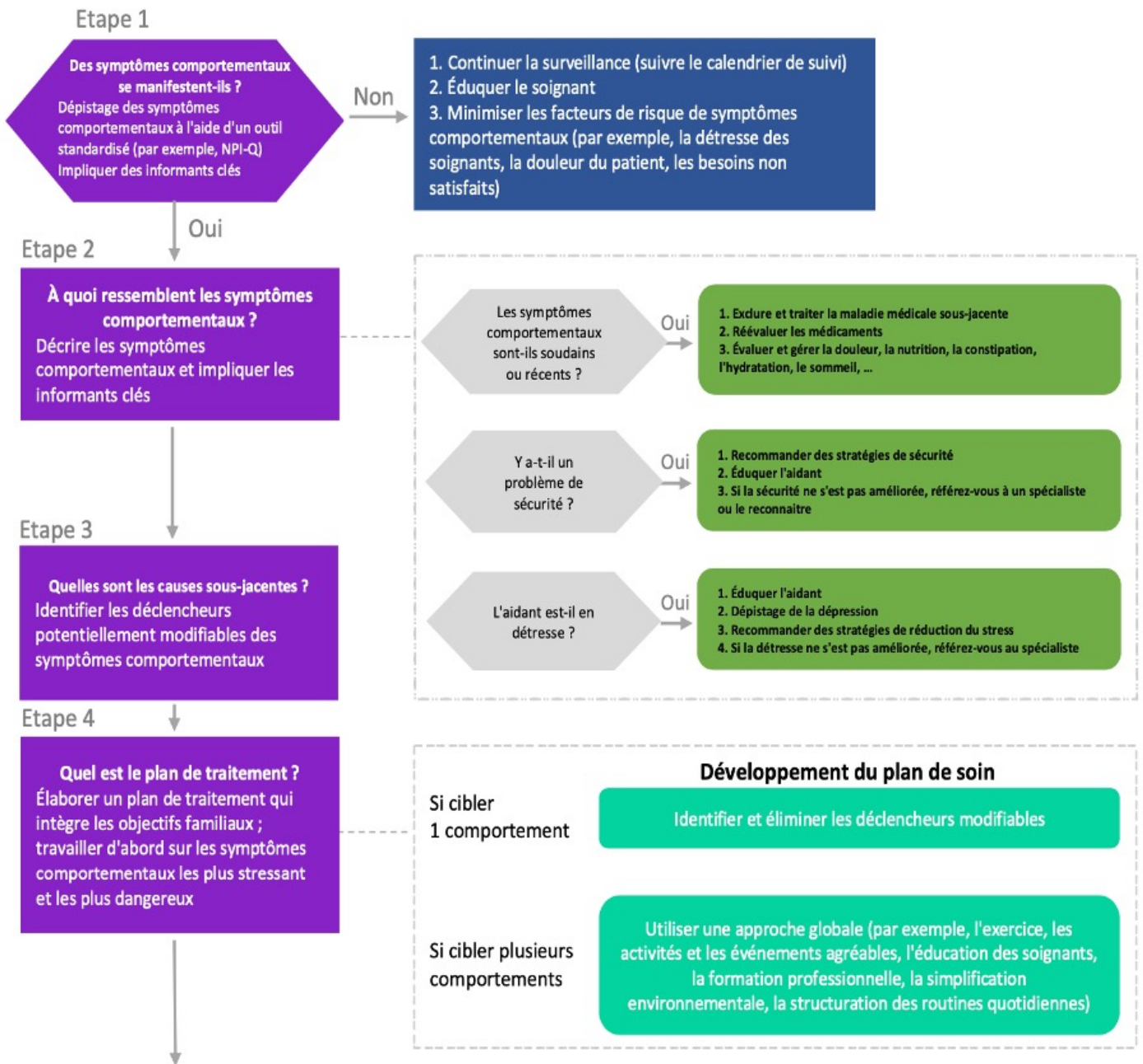


Figure adaptée de Gitlin LN, Kales, HC, Lyketsos CG. Nonpharmacologic management of behavioral symptoms in dementia. JAMA.2012; 308(19):2020-2029

4 – Dès les stades précoces

Il est recommandé de se poser la question du dépistage et de la prise en charge dès le stade précoce ou dans le cadre du mild behavioral impairment (MBI) [voir le chapitre « Mild behavioral impairment »](#). Ce concept et son évaluation sont développés dans un chapitre propre. Il peut être recommandé au moment du diagnostic des pathologies neuro cognitives (même pour les stades légers ou très légers de la pathologie) d'en évaluer les symptômes non cognitifs : symptômes psychologiques et comportementaux, troubles du sommeil, troubles sensoriels, et plus largement les marqueurs de fragilité.

On peut citer comme exemple la conférence de consensus canadienne sur le diagnostic et le traitement de la démence publié en 2020 qui met en avant à la fois des outils de dépistage ou de repérage sur des symptômes non cognitifs.

Si les troubles cognitifs sont la marque de la maladie d'Alzheimer (MA) et des autres étiologies de TNC, d'autres facteurs sont associés au risque de TNC majeur comme par exemple le déclin moteur a récemment été décrit comme un état prodromique qui peut aider à détecter les personnes à risque. De même, les changements sensoriels, les troubles du sommeil et du comportement et la fragilité ont été associés à un risque plus élevé de développer un TNC majeur. Ces résultats, ainsi que la reconnaissance du fait que la pathologie neurodégénérative comme la MA précède le diagnostic de nombreuses années, soulèvent la possibilité que les symptômes non cognitifs puissent être des marqueurs précoces de la MA ou peut être que la prise en charge des aspects non cognitifs puisse améliorer la prise en soins globale, l'évolution, la qualité de vie, etc.

5 – Dans le cadre de l'offre de soins

Dans le cadre de l'offre de soins, on peut se poser un grand nombre de questions pour savoir si l'existence d'un parcours adapté, le développement d'activités « innovantes », le déploiement ou le renforcement des structures existantes dans le cadre de la prise en charge des sujets présentant des troubles neurocognitifs majeurs,... permettent de limiter l'émergence, la sévérité, les conséquences des symptômes psychologiques et comportementaux.

Les conclusions du rapport de l'IGAS sur l'évaluation des dispositifs spécialisés de prise en charge des personnes atteintes de maladies neurodégénératives peuvent donner des pistes de réflexion sur l'évolution de ce type de dispositif. Le rapport de l'IGAS préconise d'améliorer les efforts de prévention et de prioriser les investissements en faveur d'une prise en charge accrue et améliorée en ville comme en établissements afin qu'ils soient mieux adaptés aux besoins des personnes accompagnées et accueillies.

On peut également se poser la question de mettre en place des dispositifs, à partir d'expériences réalisées sur le territoire, permettant une prise en charge adaptée, proportionnée et coordonnée. On peut citer par exemple :

- la mise en place « d'infirmière ressource SPC », d'IPA ou d'IDE dans le cadre du protocole de coopération « Suivi, prescriptions et orientation de patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou une affection apparentée par une infirmière en lieu et place du médecin »,
- l'identification de consultations SPC,
- l'identification d'un référent « SPC » au sein des consultations mémoire comme il peut y avoir des référents malades jeunes,
- le développement de dispositifs d'admission directe dans les filières comportementales lorsqu'elles existent (pour éviter le passage aux urgences),
- le développement d'équipes mobiles SPC,
- le développement de téléconsultations et télé-expertises SPC ?
- ...

Il paraît important de pouvoir évaluer ces dispositifs sur l'amélioration de la prise en charge des sujets présentant un TNC sur l'élément central de ces pathologies que sont les symptômes psychologiques et comportementaux.

III – Conclusion

Dans le cadre de l'anticipation et de la prévention, la formation, l'accompagnement et le soutien des aidants et des professionnels est primordial pour faire face aux défis que représentent les TNC majeurs en général, et les SCP en particulier. Ils visent à :

- inciter et aider les professionnels et les aidants familiaux à repérer et reconnaître le plus tôt possible, dès le diagnostic de la maladie, les troubles psychologiques et comportementaux, et les former à les prévenir et à les gérer de façon optimale ;
- agir sur les paramètres (de prise en charge, listing, DICE, BPSD-DATE ...) somatiques, d'environnement, de communication (savoir faire/savoir être, ...), ... afin d'éviter les facteurs pouvant favoriser les troubles ;
- informer, soutenir les aidants (naturels et professionnels) autour des troubles présents ou à venir.

La réflexion sur la prévention et l'anticipation des aspects psychologiques et comportementaux doivent faire partie intégrante du projet de soins et de suivi du sujet porteur d'un TNC. Il faut s'interroger régulièrement sur l'existence d'une symptomatologie comportementale sans attendre une éventuelle situation de crise afin de voir si des mesures correctives peuvent être mises en place ou un accompagnement spécifique du patient ou de son entourage peut être réalisée.

Les personnes atteintes de TNC ont des problèmes complexes avec des symptômes dans de nombreux domaines. Les personnes qui apportent leur soutien et leurs interventions doivent tenir compte de la personne dans son ensemble, ainsi que de son contexte et de ses proches aidants. Les besoins médicaux, cognitifs, psychologiques, environnementaux, culturels et sociaux des individus doivent être pris en considération.

Les interventions quelles qu'elles soient, de soutien, d'interventions non médicamenteuses, d'adaptation de l'environnement, y compris sur les comorbidités ou les symptômes non-cognitifs de la maladie peuvent avoir des effets importants sur l'évolution de la maladie lorsqu'elles sont prises dans leur ensemble.

Références :

- **Kales** HC, Gitlin LN and Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ* 2015; 350: h369.
- **Gitlin** LN, Kales, HC, Lyketsos CG. Nonpharmacologic management of behavioral symptoms in dementia. *JAMA*.2012: 308(19):2020-2029
- **International Psychogeriatric Association**. The IPA complete guides to behavioral and psychological symptoms of dementia. International Psychogeriatric Association, Revised 2015, www.ipa-online.org/publications/guides-to-bpsd.
- **Kales** HC, Gitlin LN and Lyketsos CG. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel. Similar to DICE (diagnose, investigate, create, evaluate). *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 762-769.
- **Kiely**, K. M., Mortby, M. E. and Anstey, K. J. Differential associations between sensory loss and neuropsychiatric symptoms in adults with and without a neurocognitive disorder. *International Psychogeriatrics*, 2018;30, 261-272.
- **Kim** AS, Garcia Morales EE, Amjad H, Cotter VT, Lin FR, Lyketsos CG, Nowrangî MA, Mamo SK, Reed NS, Yasar S, Oh ES, Nieman CL. Association of Hearing Loss With Neuropsychiatric Symptoms in Older Adults With Cognitive Impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2021 Jun;29(6):544-553.
- **Vitiello** MV, et al. Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: Epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*. 2001;15(10):777-796.
- **Montero-odasso** et al. Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia Alzheimer's Dement. 2020;6:e12068.
- **Bruneau** MA, Pépin ME, Bergman H, Couturier Y. Améliorer la qualité de la prise en charge des sujets présentant des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence au Québec. *Santé mentale au Québec* 2023/2 (Vol. 48), 229-255.
- **Savaskan** E, Bopp-Kistler I, Buerge M, et al. Therapy guidelines for the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Praxis* 2014; 103: 135-148

- **Maidment** ID, Haw C, Stubbs J, et al. Medication errors in older people with mental health problems: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 564–573
- **Malara** A, De Biase GA, Bettarini F, et al. Pain assessment in elderly with behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Alzheimers Dis* 2016; 50: 1217–1225.
- **Perez Romero** A and Gonzalez Garrido S. The importance of behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *Neurologia*. DOI: 10.1016/j.nrl.2016.02.024.
- **Canevelli** M, Adali N, Cantet C, et al. Impact of behavioral subsyndromes on cognitive decline in Alzheimer's disease: data from the ICTUS study. *J Neurol* 2013; 260: 1859–1865
- **Feast** A, Moniz-Cook E, Stoner C, et al. A systematic review of the relationship between behavioral and psychological symptoms (BPSD) and caregiver well-being. *Int Psychogeriatr* 2016; 28: 1761–1774.
- **Yafee** K, Fox P, Newcomer R, et al. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. *JAMA* 2002; 287: 2090–2097.
- **Beeri** MS, Werner P, Davidson M, et al. The cost of BPSD in community dwelling Alzheimer's disease patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 403–408.
- **Lyketsos** CG, Lopez O, Jones B, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 2002; 288: 1475–1483.
- **Bubu** OM, Brannick M, Mortimer J, et al. Sleep, cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2017; 40: zsw032.
- **Schoenmakers** B, Buntinx F and DeLepeleire J. Supporting the dementia family caregiver: the effect of home care intervention on general wellbeing. *Aging Ment Health* 2010; 14: 44–56
- **HAS**. Recommandations 2009 : maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. https://www.has-sante.fr/jcms/c_819667/fr/maladie-d-alzheimer-et-maladies-apparentees-prise-en-charge-des-troubles-du-comportement-perturbateurs
- **Corbett** A, Husebo B, Malcangio M, et al. Assessment and treatment of pain in people with dementia. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 264–274
- **Tible** OP, Riese F, Savaskan E, von Gunten A. Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2017;10(8):297–309.
- **Brodsky** H, Green A, Koschera A. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(5):657–64.

C. ÉTHIQUE : LA CONTENTION PHYSIQUE

Coordonnateur du groupe de travail (GT) : Olivier Drunat (gériatre, CH Bretonneau AP-HP)

Participants du GT : Claire Dufrien, gériatre, CH Libourne ; Morgane Frouard, neurologue, Pole gériatrique rennais, Chantepie ; Olivier Jeanjean, gériatre, Eyguieres ; Véronique Lefebvre des Noettes, psychiatre, Hôpital Emile Roux APHP ; Thomas Léonard, psychiatre, CHRU Tours ; Nolwen Oiry, gériatre, Sant Louis, La Réunion ; Laurence Petit, psychiatre, EPS R. Prévot ; Anne Catherine Pouet, cadre santé, CH Niort ; Natalia Shpak Deschamps, Gériatre, Rennes ; Elisabeth Tallon, Psychiatre, Tulle ; Claire Vanhaecke Collard, gériatre, CH Alpes Léman ; Marie Neige Videau, gériatre, CHU Bordeaux

Experts consultés : Frédéric Balard (sociologue) Justina Barret (représentante des usagers) Pascal Champvert (Directeur d'EHPAD) Fabrice Gzil (philosophe) Mégane Ladiesse (juriste)

Introduction

Dans le cadre de la mise à jour des recommandations sur la prise en charge des symptômes psycho-comportementaux (SPC) dans les maladies neurocognitives, la rédaction de ces recommandations sur le recours à la contention physique a réuni des médecins gériatres, psychiatres et neurologues travaillant en Consultation Mémoire, Centre Mémoire Ressource et Recherche, Médecine Gériatrique Aigue et SSR, UCC, EHPAD et UHR. Leur objet n'apparaissant pas seulement médical, des auditions préalables ont été réalisées auprès de sociologue, directeur d'EHPAD, juriste, philosophe, et représentant d'usagers.

Le terme de contention physique apparaît polysémique, depuis un sens à l'origine très médical, d'immobilisation d'une partie du corps, jusqu'à plus largement une restriction de la liberté d'aller et venir.

En ce qui concerne des personnes âgées présentant des troubles neurocognitifs majeurs (TNCM), il convient ainsi d'en distinguer des usages qui viseraient à immobiliser la fracture d'une personne ne pouvant respecter une consigne, prévenir un risque de chute important, protéger la personne et/ou son entourage devant des SPC sources en aigu d'une mise en danger, ou encore, comme la pandémie à la Covid 19 en a été l'exemple, mettre en œuvre des mesures de santé publique chez des personnes n'étant pas nécessairement malades.

Une contention au fauteuil, l'usage d'un mobilier dont ce n'est pas la finalité première, une porte fermée, un bras retenu pour réaliser un test nasopharyngé, sont ainsi autant d'exemples qui pourraient être considérés comme un acte de contention non justifié.

La liberté d'aller et venir est un droit constitutionnel. Le cadre législatif n'en prévoit aucune limitation, hormis celle relative aux soins sans consentement en psychiatrie et la détention en prison, ne s'appliquant pas à la population considérée par ces recommandations. Bien qu'il soit attendu qu'un équilibre soit trouvé entre la liberté et la protection de personnes présentant notamment des TNCM, le législateur n'a pas précisé les modalités d'un recours aux contentions dans cet objectif. En cette absence de cadre légal explicite, on note que cette pratique ne fait l'objet d'aucune statistique, ni ne justifie l'intervention du Contrôleur Général des Lieux de Privation de Liberté.

L'idéal d'un recours à aucune contention, et à défaut l'objectif de minimiser le plus possible ce recours sont réaffirmés. Ces recommandations ne souhaitent néanmoins pas nier les situations singulières qui feraient exceptions, tant cette posture serait à risque d'une indifférence source d'une banalisation de la contention, et d'une culpabilisation des soignants en l'absence pourtant de solutions alternatives.

Ainsi, ces recommandations appellent à ce que, en pratique, le recours proportionné à la contention s'inscrive dans une réflexion pluri professionnelle, faisant l'objet d'une information et d'un contrôle, afin de veiller au respect de la dignité des personnes concernées.

Une contention est un moyen de protection relevant d'une prescription par un médecin, engageant ses responsabilités. Il convient néanmoins de ne pas l'inscrire dans une indication médicale à l'image d'un traitement ou d'un médicament : la contention n'est pas un soin. Une concertation pluri professionnelle préalable est recommandée. La décision relève également de la responsabilité du directeur d'établissement.

De nombreuses alternatives environnementales à la contention sont toujours à privilégier, nécessitant des moyens humains et/ou matériels. Les soignants ne doivent pas mettre en œuvre une contention dont la première justification serait un manque de ces moyens. Malheureusement, il n'existe pas de repère quant aux limites d'organisation interne d'un établissement sanitaire ou médicosocial pouvant être alléguées pour la prescription d'une contention.

Dans la filière d'accompagnement des SPC, un manque d'accès à des structures spécialisées comme les UCC, les UHR et UVP peut être regretté.

On note également que la problématique du recours à la contention s'étend au-delà des établissements sanitaires et médico-social : notamment au domicile (1,2), auprès des familles et de professionnels de l'ambulatoire.

Dans la plupart des situations où le recours à une contention est questionné, les troubles cognitifs avancés rendent difficile l'obtention du consentement de la personne contenue (3). Devant cette situation d'asymétrie et de vulnérabilité, un contrôle par un tiers qui viendrait rediscuter de la proportionnalité du recours à la contention apparaît utile. En fonction du contexte, une gradation de l'extériorité de ce tiers par rapport au service doit pouvoir être proposée.

De plus, aussi bien à l'hôpital que dans le lieu de vie habituel, il est toujours important d'associer les proches du patient/résident, afin de mobiliser leur connaissance de la personne et leur éventuelle disponibilité pour participer à des stratégies alternatives.

1. DÉFINITION DE LA CONTENTION PHYSIQUE

La contention physique, dite passive, « se caractérise par l'utilisation de tous moyens, méthodes, matériels ou vêtements qui empêchent ou limitent les capacités de mobilisation volontaire de tout ou d'une partie du corps dans le seul but d'obtenir de la sécurité pour une personne âgée qui présente un comportement estimé dangereux ou mal adapté » (4,5)

Cette contention n'est pas à confondre avec les contentions à visée rééducative (contention posturale ou la contention dite active qui le plus souvent prépare la verticalisation après une période d'alitement prolongée).

2. CIRCONSTANCES DE LA CONTENTION

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) a publié en octobre 2000, un rapport sur la « limitation des risques de la contention physique de la personne âgée ».

L'analyse de littérature scientifique réalisée dans ce document mettait en avant que :

- Les motifs les plus fréquents de recours à la contention physique chez le sujet âgé sont : la crainte de chute, l'agitation, la déambulation excessive (6, 7).
- Il n'y a aucune preuve scientifique de l'efficacité des contentions utilisées pour ces motifs. À âge égal et déficit égal, les chutes sont plus fréquentes et plus graves chez les sujets soumis à contention.
- Il existe dans la plupart des situations des alternatives à la contention ayant montré une efficacité dans la prévention des risques en lien avec l'agitation, la confusion, la déambulation excessive et la vulnérabilité à la chute.
- La décision de contention se fonde plus souvent sur une impression de la présence d'un risque que sur une évaluation précise de ce risque. Cette perception peut être confortée par le sentiment que l'absence de contention ferait courir un risque médico-légal au soignant.

Ce travail de l'ANAES a abouti à la création d'un référentiel de bonne pratique pour la contention du sujet âgé, sur prescription médicale, dans les cas devant être exceptionnels, où l'appréciation du rapport bénéfice/risque pour le patient par l'équipe pluridisciplinaire a été considérée en faveur de cette mesure (dangerosité avérée pour lui-même ou pour autrui en cas d'échec des mesures alternatives.)

L'analyse de la littérature scientifique parue depuis 2000 sur la contention physique chez le sujet âgé montre que malgré la large diffusion de ce référentiel visant à mener une politique de réduction de la contention et d'en minimiser les dangers, on constate la persistance d'un recours fréquent à la contention dans des indications ne répondant pas à ces critères de bonne pratique clinique (8, 9, 10,11, 12, 13, 14).

L'idée que la contention est nécessaire pour la sécurité du malade notamment à risque de chute reste très répandue parmi les soignants et les risques en lien avec cette pratique restent souvent méconnus des équipes soignantes (15, 16). Les résultats sur l'inefficacité et la dangerosité des contentions dans la prévention des risques de chute grave, déjà constatés antérieurement, ont été de nouveau vérifiés dans les études plus récentes, de même que la possibilité de mise en œuvre de mesures alternatives (6, 17, 18, 19).

Des études réalisées pendant la période des premiers pics de la pandémie de Covid ont montré une nette majoration des mesures de contention dans les établissements sanitaires pendant les mesures de confinement (20, 21). Un lien direct entre charge de travail des soignants/ ratio de personnel soignant et majoration du recours à la contention a été mis en évidence. Le recours aux mesures de contention a également augmenté lors de la suspension du droit de visite en établissement médico-social, mais aussi dans le secteur sanitaire lorsque les patients ne pouvaient plus être accompagnés par leurs aidants familiaux.

Dans son rapport de mai 2021 sur les droits fondamentaux des personnes âgées accueillies en EHPAD, la défenseure des droits Claire Hédon (22), a également fait le constat que la mise en place de contention est encore régulièrement utilisée pour pallier le manque de personnel ou encore l'inadaptation de l'établissement à l'état de la personne. Le recours aux moyens de contention peut ainsi avoir pour simple origine des installations qui ne sont pas suffisamment sécurisées ou adaptées aux besoins du résident. Elle fait également le constat que le recours aux mesures de contention au sein de ces établissements est le plus souvent encore laissé à la libre appréciation des équipes pouvant parfois s'effectuer sans analyse de la proportionnalité, sans prescription médicale, sans limite dans le temps et sans être tracé.

Elle y réaffirme que les circonstances dans lesquelles les mesures de contention peuvent être prescrites devraient être exceptionnelles et, dans tous les cas, strictement nécessaires et proportionnées.

Dans le cadre de la prise en soin des personnes présentant des SPC en lien avec des TNCM, le recours à la contention est à considérer comme une pratique pouvant être utile momentanément pour limiter les conséquences des symptômes (23). En cas de dangerosité avérée des troubles pour le patient ou pour autrui, en l'absence d'efficacité des mesures alternatives, les circonstances sont :

- Les états d'agitation avec auto ou hétéro-agressivité avérée
- La mise en danger liée au risque de chutes à répétition

Ces situations doivent être appréciées avec une extrême prudence compte tenu des complications fonctionnelles et psychologiques fréquentes liées à l'entrave.

La prescription de contention ne peut pas se faire au conditionnel (« si besoin »). Elle nécessite forcément une évaluation pluri professionnelle et une prescription médicale extemporanées.

Ne doivent pas être considérés comme une « indication » :

- la déambulation calme (y compris intrusive dans les chambres des autres patients/résidents)
- le risque de sortie inopinée de l'établissement
- une réponse à un manque de personnel ou à un défaut d'organisation dans la surveillance du patient.
- une réponse à l'anxiété des aidants familiaux ou professionnels face au risque de chute
- en réaction punitive

Tout SPC, particulièrement s'il est aigu ou semi-récemment, doit entraîner la recherche d'une étiologie, qu'elle soit somatique (trouble métabolique, douleur, soif, infection...), environnementale (objet perdu, manque de luminosité...) ou psychique (dépression, sentiment de solitude, anxiété...). En effet, le traitement de la cause, quand elle existe et qu'il est possible de l'aborder par médication, permet le plus souvent la résolution complète ou partielle du trouble.

3. CONSÉQUENCES DE LA CONTENTION

L'efficacité de la contention vis-à-vis des risques de chute et des SPC n'a pas été démontrée, en revanche les risques qu'elle comporte sont connus.

Ils peuvent être classés en trois types de risques : les risques somatiques, traumatiques et psychiques.

- **Les risques somatiques** : une mise sous contention prolongée favorise l'apparition d'un syndrome d'immobilisation, conséquence d'une restriction d'activité. Ce syndrome inclut de nombreux troubles :
 - Diminution des amplitudes articulaires ;
 - Rétraction musculo-tendineuse, contractures ;
 - Diminution de la force musculaire ;
 - Ostéoporose ;
 - Apparition d'escarres, troubles trophiques ;
 - Infections nosocomiales ;
 - Incontinence induite ou rétention urinaire ;
 - Constipation ;
 - Perte d'appétit, fausses routes ;
 - Troubles de l'équilibre.
- **Les risques traumatiques** : les risques traumatiques font également partie des complications possibles en cas de contention, il peut s'agir d'accidents graves voire mortels :
 - Lacérations cutanées ;
 - Contusions ;
 - Hématomes ;
 - Décès par asphyxie lors d'incendie (impossibilité de fuir devant un danger) ;
 - Strangulation à l'occasion d'un glissement au travers d'une contention abdominale ou thoracique sans maintien pelvien ;
 - Augmentation du nombre de chutes et de leur gravité (blessures, fractures).
- **Les risques psychiques** (24) : Ils sont certainement les plus évidents et systématiques, les contentions infligent à ceux qui les subissent des souffrances morales telles que :
 - Sentiment d'humiliation, colère ;
 - Angoisse, désespoir.
 - Cela peut se traduire par des états :
 - > D'agitation, de dépression, d'anxiété, d'apathie ;
 - > De confusion, de régression et de stress.

La confusion est le risque le mieux documenté.

- **Les risques professionnels** (25, 26) : des risques peuvent également se faire ressentir au niveau des professionnels prenant en charge des patients contenus tel que :
 - L'anxiété ;
 - La frustration ;
 - Le sentiment de culpabilité.

4. GRADATIONS / ALTERNATIVES :

a) Gradations

Avant de recourir à une contention physique d'un patient, il convient d'étudier les alternatives possibles. Il est recommandé dans un premier temps de recourir à une prise en charge environnementale afin de contrôler le comportement inapproprié. En cas d'échec, il est recommandé de recourir à une alternative qui limite les conséquences du SPC sans pour autant limiter la liberté de circulation du patient (ex : lits Alzheimer).

Le recours à la contention physique ne devra se faire qu'en dernier recours, après épuisement des alternatives, de façon graduée (27) et après une discussion collégiale. La décision devra prendre en compte les bénéfices attendus et les risques encourus. Elle devra être tracée dans le dossier du patient et réévaluée régulièrement.

b) Alternatives à la contention physique

(1) Prise en charge environnementale (28)

L'agitation physique du patient peut s'exprimer sans contention si son environnement est sécurisé. En effet, le déplacement et la mobilité des personnes présentant des SPC sont essentiels. Afin que cela puisse se faire en toute sécurité, l'environnement du patient est un facteur qui est à prendre en compte.

En pensant à des espaces de déambulation circulaire et sans obstacle, des balises de déambulation comme des sièges ou des œuvres d'art prétexte à discussion, à une pièce dédiée et aménagée de façon à diminuer ou annuler les stimuli. L'environnement sonore et thermique sera également à penser. Une fenêtre sur l'extérieur avec une vision élargie des champs de vision pourra permettre au patient de ne pas se sentir face à un obstacle. Le sol sera à adapter, amortissant en cas de chute et suffisamment stable pour permettre la déambulation. Pour les patients présentant des maladies neurocognitives, le sol doit être dépourvu de tout motif.

L'environnement comprend aussi le mobilier utilisé qui peut être une alternative à la contention : les lits Alzheimer, les tapis de chute, les habits protecteurs de traumatismes (cf. liste matériels ch. 6). Le mobilier mousse est aussi un outil d'alternative à la contention. Le patient est en risque amoindri de se blesser. A cela on peut ajouter des couvertures lestées, des fauteuils incluant ces lestages. Les pavés lumineux dans les plafonds, les colonnes à bulles, sont autant d'outils possibles pour aider à apaiser les patients selon le moment de la journée. L'aromathérapie et de musicothérapie peuvent être associés également afin d'aider à diminuer les risques d'agitation psychomotrice.

c) Les alternatives physiques

(1) Les « lits Alzheimer »

Les lits dits « Alzheimer » limitent les possibilités pour le patient de se lever et de déambuler.

Ces lits sont à hauteur variable et leur particularité est d'avoir une position basse « au ras du sol ». Ils permettent donc de limiter le risque de blessure si le patient chute de son lit et ce d'autant plus qu'un tapis de sol amortissant est apposé à côté du lit.

La position basse limite pour les patients les moins toniques la possibilité de se lever seul du lit et de déambuler.

L'utilisation de ces lits en position basse permet de limiter le recours aux autres moyens de contention lorsque leurs objectifs étaient de limiter le risque de chute accidentelle.

(2) Assises anti-glisse

Il existe des coussins et tapis en matière antidérapante qui se positionnent sous le patient lorsqu'il est assis au fauteuil. Ces dispositifs évitent au patient de glisser par hypotonie. Ils peuvent permettre d'éviter le recours à une contention type ceinture/harnais.

(3) Bascule postérieure du fauteuil

Il est possible de réaliser une bascule postérieure de l'ensemble de l'assise du fauteuil à environ 30°. Cette technique est plutôt utilisée pour le maintien postural du patient. Elle permet de limiter le lever de certaines personnes et de répartir les appuis (ischions, sacrum, lombaire) au fauteuil.

d) Formation des personnels soignants

Il apparaît clairement dans l'analyse de littérature que la formation des personnels soignants diminue significativement le recours à la contention (18, 10). Il s'agit d'être formé aux troubles neurocognitifs majeurs, aux dangers de la contention et aux protocoles de gestion de l'agitation et du risque de chute.

La formation des personnels aux SPC est indispensable ([voir chapitre « stratégies non médicamenteuses »](#)). Elle diminue significativement le recours à la contention (29, 30, 31). Le ratio personnel/patients est à réfléchir afin de favoriser un environnement sécurisant et prévenant les signes de risque de SPC. Ainsi l'anticipation par les soignants est une aide à l'alternative à la contention. L'encadrement par une présence humaine et soignante fait partie intégrante de l'environnement. La pluridisciplinarité autour du patient permet le relais dans les soins, une vision complémentaire des prises en soins et un accompagnement diversifié. Les outils thérapeutiques ont besoin d'être accompagnés par ces soignants afin de décentrer un patient à risque de SPC. Pour exemple, l'utilisation de la couverture lestée ou sensorielle, nécessite un

accompagnement soignant à l'enveloppement. L'utilisation d'objets transitionnels, poupées empathiques ou animaux en peluche spécifiques, la musique nécessitent la présence de soignants compétents pour accompagner l'utilisation de ces médiateurs (32). À titre thérapeutique ou occupationnel l'utilisation de tables tactiles ou avec projections interactives peut être utile si le soignant est présent et encadre ces activités de soins.

L'utilisation de certains médiateurs et approches relationnelles nécessite des formations (33, 34). Ces formations ont pour objectif d'éviter un risque d'opposition aux soins (active ou passive) des patients et de mettre en place des actions de « désescalade » de l'agitation. Pour exemple : OMEGA (cette formation vise à être en capacité de gérer l'agressivité verbale et/ou physique face à ses interlocuteurs), la kinésionomie clinique permet au patient de se sentir en sécurité grâce à la présence du soignant la Kinésionomie Clinique (elle est proposée aux équipes pluriprofessionnelles). Il sera beaucoup plus détendu : ses crispations liées à la peur ou à l'appréhension seront atténuées.

5. SURVEILLANCE / SÉCURISATION :

Du fait des risques physiques, psychiques, traumatiques et pour les membres du personnel associés au recours à la contention, **une surveillance protocolisée** est nécessaire qui est planifiée dans le dossier de soins.

L'ensemble de l'équipe en est informé et participe à cette surveillance.

Selon les équipes, le patient et le contexte, la fréquence de cette surveillance est définie dans le dossier, **au minimum toutes les trois heures.**

Cette surveillance vise à prévenir les effets secondaires de la contention.

Seront surveillés :

- État cutané : point d'attache et points d'appui
- Surveillance nutrition et hydratation
- Fonction respiratoire
- Existence de douleurs
- Besoins d'élimination
- État psychologique

En plus de cette surveillance, un plan de compensation à la contention en journée doit être mis en place.

- Ce plan, impliquant l'ensemble des personnels, consiste à compléter la surveillance systématique ou un éventuel appel du patient et à aller à sa rencontre pour proposer des activités, des déplacements, échanger quelques paroles et ainsi éviter notamment le risque de dépréciation morale qui peut être induit par la contention.
- Pour lutter contre les effets secondaires physiques, une mobilisation doit être proposée, impliquant la prescription d'une prise en charge kinésithérapeutique ou psychomotricienne, quand cela est possible, pour éviter l'apparition d'un syndrome d'immobilisation. Ou simplement stimuler sa marche par le personnel soignant toutes les 2 heures.
- Il est également nécessaire d'impliquer la famille/les proches dans ce plan de compensation (35). Après avoir expliqué le choix de la balance bénéfice/risque en faveur de la contention on peut proposer une levée de la contention en leur présence avec leur accord par exemple.

La contention physique, choix de dernier recours, nécessite une surveillance accrue des complications. Celle-ci est pluri quotidienne, assurée par l'ensemble des membres de l'équipe soignante. Quant à l'indication de la contention, elle doit être revisitée régulièrement notamment en fonction du caractère aigu ou chronique des troubles à contenir.

6. LISTE DE MATÉRIELS ET MÉTHODES ADAPTÉS

Le matériel utilisé pour la contention physique d'un patient doit répondre aux caractéristiques et aux exigences de sécurité des normes européennes.

Le matériel utilisé doit être adapté à la situation et au gabarit du patient. L'utilisateur doit être formé à

l'installation et la surveillance de la contention. Il doit connaître les indications, les précautions d'emploi et les contre-indications du dispositif. Il est recommandé que l'utilisateur se réfère à la notice d'utilisation de chaque dispositif.

L'intégrité et le bon fonctionnement du matériel doit être vérifiés avant sa mise en place. Toute modification du dispositif par les soignants peut rendre son utilisation dangereuse.

Il est recommandé de suivre les consignes d'entretien, de nettoyage, de stockage préconisées par le fabricant afin d'éviter toutes dégradations/usures prématurées et la maintenance des dispositifs médicaux doit être réalisée conformément aux instructions données par le fabricant dans la notice d'utilisation.

Les dispositifs de contention peuvent se classer en 3 grandes catégories : les dispositifs destinés à contenir un patient alité, les dispositifs destinés à contenir un patient assis au fauteuil et les vêtements de contention.

a) La liste des dispositifs destinés à contenir un patient alité

(1) Les barrières de lit

Les barrières de lit peuvent être « complètes » (c'est-à-dire sur toute la longueur du lit) ou « incomplètes » (c'est-à-dire en plusieurs parties pouvant se mettre en place indépendamment les unes des autres), laissant généralement un espace libre pour sortir du lit.

Les barrières de lit, qu'elles soient en une ou deux parties, réduisent le risque de chute accidentelle quand un patient qui ne cherche pas à sortir de son lit est agité. Cependant, elles ne permettent pas, dans la plupart des cas, d'empêcher le lever d'un patient qui le souhaite. Elles peuvent même, dans ce cas, augmenter le risque de blessure (personne passant au-dessus des barrières)

Les barrières incomplètes réduisent le risque de chute accidentelle tout en permettant d'éviter les blessures dues à la sortie du lit quand le patient veut se lever. Quand des barrières scindées sont utilisées sur le haut et le bas du couchage, il est recommandé de combler l'espace libre entre les 2 panneaux par un dispositif adapté. Des protections de barrières doivent être utilisées afin de limiter le risque de piégeage d'un membre.

Il conviendra de privilégier les barrières composées d'un panneau plein plutôt que les barrières tubulaires. A défaut, il conviendra d'installer des dispositifs de protection en mousse qui réduisent le risque que le patient ne coince accidentellement un membre ou la tête entre les tubes de la barrière.

(2) Les ceintures de contention ventrale au lit

Seules les ceintures de contention ventrale avec sangle de maintien pelvien devraient être utilisées en raison du risque de glissade vers le bas du lit et de strangulation chez un patient agité.

L'installation de ce type de dispositifs nécessite de se conformer aux indications du fabricant, concernant notamment les modes de fixation de la ceinture au lit. Si besoin, les commandes d'articulation du lit doivent être désactivées pour éviter le risque de compression du patient. Le dispositif doit être fixé à la partie mobile du lit lorsque celui-ci se lève ou s'abaisse et non à la partie fixe.

En cas d'agitation du patient, il est recommandé d'utiliser une ceinture ventrale avec des sangles latérales de fixation qui limitent le risque de rotation du patient.

Le système de fermeture du dispositif doit être vérifié et le patient ne doit pas pouvoir l'activer lui-même. Il conviendra, sauf contre-indication médicale, de surélever le buste du patient.

(3) Les attaches de membres

Il existe des dispositifs d'immobilisation des poignets et des chevilles. Lorsqu'ils sont utilisés au lit, ces dispositifs doivent être fixés selon les recommandations du fabricant. Il faudra notamment être vigilant à ce que le dispositif soit fixé à une partie mobile pour les lits à hauteur variable.

Le dispositif de fermeture (clip, fermeture magnétique ou autre) doit fonctionner correctement, être vérifié avant utilisation et ne doit pas être accessible au patient. Il est donc recommandé d'immobiliser les 2 membres du patient.

Il est recommandé d'utiliser des dispositifs avec une mousse de protection intégrée permettant de limiter le risque de blessure cutanée par frottement.

(4) Le couchage de contention

Les dispositifs de couchage de contention s'apparentent à des draps ou des sacs de couchage fixés au lit.

Ils permettent de limiter le risque de lever/déambulation et le risque de chute du lit tout en laissant une plus grande liberté de mouvement au patient que les ceintures ventrales ou les attaches membres.

L'intégrité du dispositif doit être vérifiée avant utilisation. Le choix du dispositif doit être adapté au gabarit du patient. Sa mise en place doit se conformer aux recommandations du fabricant.

Ces dispositifs doivent toujours être associés à l'utilisation de barrières de lit.

Ce type de couchage n'est pas recommandé chez des personnes très agitées ou des personnes capables de s'extraire du dispositif. La tolérance doit s'apprécier par l'endormissement facile du patient et son apaisement.

b) Les dispositifs de contention au fauteuil

L'utilisation de contention physique au fauteuil d'une personne âgée assise est relativement fréquente. Elle doit cependant être réalisée avec du matériel adapté et fabriqué à cet usage exclusif. Elle est généralement utilisée pour des personnes présentant des chutes à répétition, pour éviter le risque lié à une déambulation excessive ou pour immobiliser un patient après une fracture ou une chirurgie.

Il existe d'autres dispositifs qui visent au maintien postural de la personne âgée au fauteuil, qui ne sont pas traités ici.

(1) Ceinture de contention abdominale avec maintien pelvien.

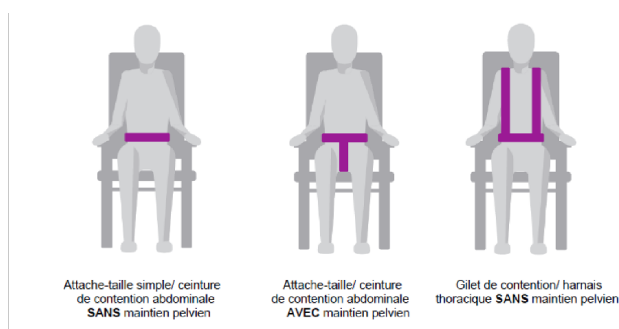
Le système permet une fixation en 3 points sur un fauteuil, afin d'éviter le lever du fauteuil et la chute possible. Un patient agité peut cependant se lever en emportant son fauteuil roulant et causer des traumatismes plus sévères. C'est cependant le système recommandé pour le maintien au fauteuil.

(2) Ceinture de contention abdominale.

Ce système comporte un risque de glissement sous la ceinture et d'étranglement. Ce dispositif ne doit pas être utilisé pour la contention physique.

(3) Harnais thoracique avec ou sans maintien pelvien.

Il permet une contention en 5 points (avec maintien pelvien) ou 3 points (sans maintien pelvien) d'une personne sur un fauteuil roulant. Il peut favoriser un hyper appui cutané thoracique et lombaire et augmente le risque d'escarre. En raison du risque de glissade, il est recommandé d'utiliser les dispositifs avec 5 points de fixation si le harnais thoracique est retenu.



(4) Autres dispositifs non homologués.

Les tablettes disposées devant le fauteuil roulant de la personne, le blocage d'une personne âgée devant une table, le blocage d'un adaptable dans les roues du fauteuil roulant ou la bascule en arrière d'un fauteuil sont des dispositifs parfois utilisés par les soignants afin d'éviter les déplacements d'une personne. Ils ne sont pas recommandés.

c) Les vêtements de contention

(1) Les « grenouillères »

Les « grenouillères » sont des pyjamas en une seule pièce, avec une fermeture dans le dos afin qu'elle ne soit pas accessible au patient. Certains modèles disposent d'une ouverture à l'entrejambe afin de faciliter les soins d'hygiène.

Ces vêtements permettent d'éviter que le patient n'ait accès à des pansements, à la protection anatomique et aux excréta ou à d'autres dispositifs médicaux qu'il pourrait arracher. Ces vêtements permettent donc de limiter le recours à des contentions de membres et permettent de laisser le patient libre de déambuler. C'est cependant une privation d'accès à son propre corps qu'il convient de limiter au maximum.

(2) Les mouffles médicales

Les mouffles médicales sont des larges mouffles, dont la face palmaire est souvent rigidifiée. Elles se fixent aux poignets du patient et empêchent la préhension.

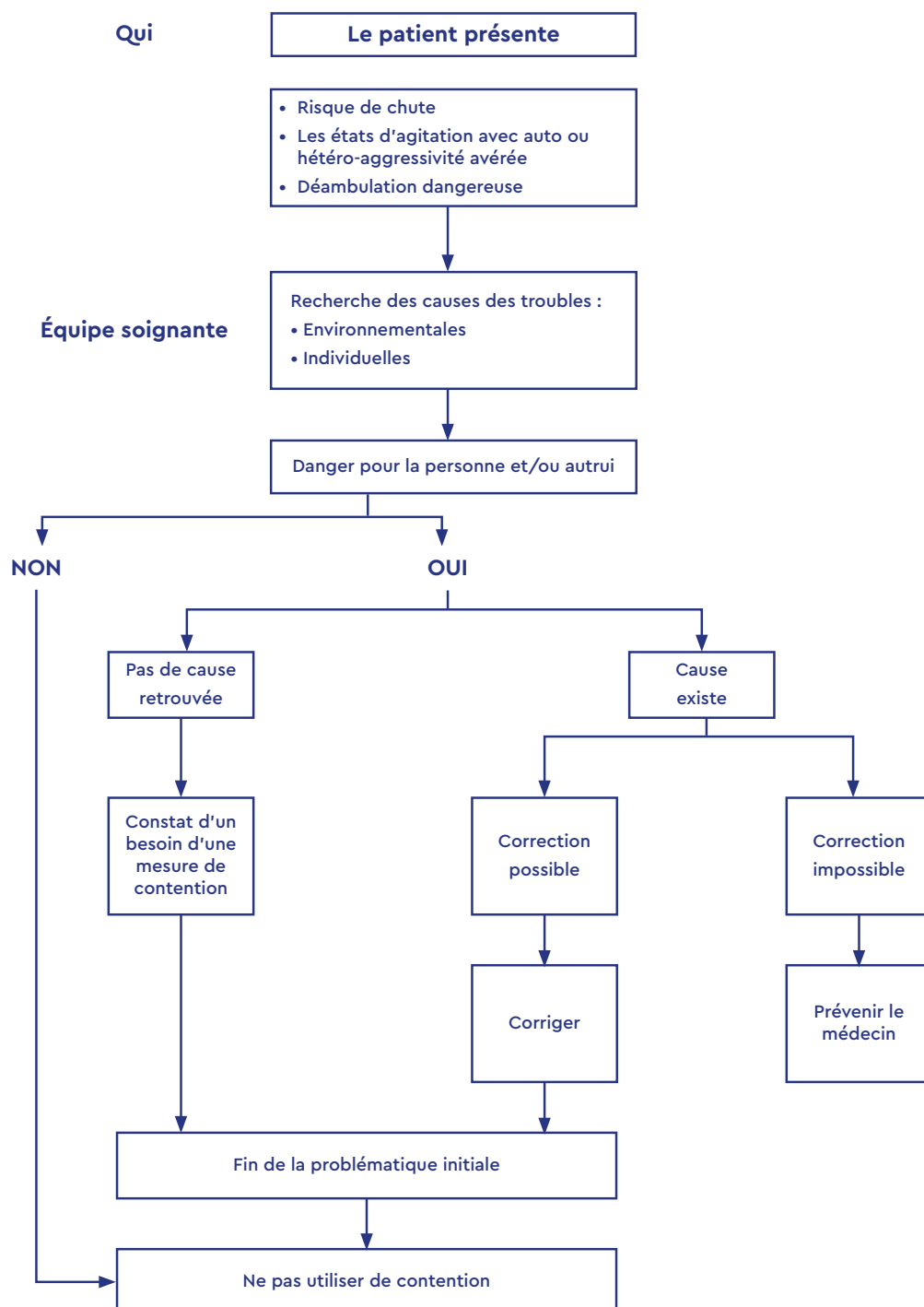
Ces dispositifs doivent être en matière adaptée afin de limiter le risque de blessure cutanée. Le système de serrage doit être fonctionnel et adapté au gabarit du patient.

Ces dispositifs limitent la possibilité pour le patient d'arracher des dispositifs médicaux (sonde, pansements, perfusion ...).

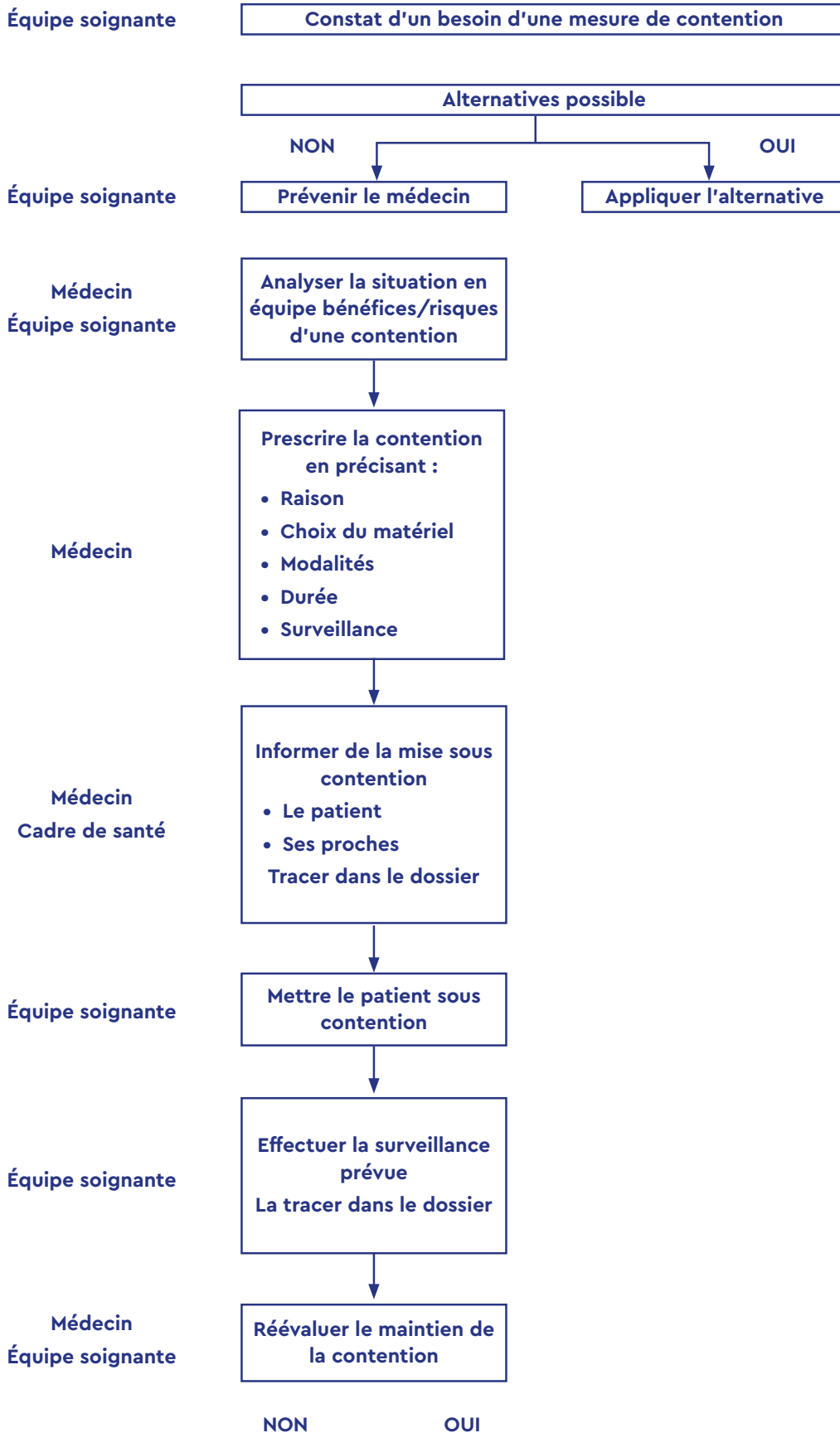
Elles évitent donc de recourir à des dispositifs de contention de membres plus contraignants tels que les attaches poignets.

7. CAS PARTICULIER EN EHPAD :

La 14^e mission du médecin coordonnateur en EHPAD précisée par le décret no 2016-1743 du 15 décembre 2016 indique que la restriction de la liberté d'aller et venir des résidents doit être évaluée par le médecin coordonnateur ou à défaut le médecin traitant en réunion pluri professionnelle puis transmise au directeur de l'établissement pour être notifiée dans l'annexe du contrat de séjour qui est à réévaluer chaque année.



Qui



CONCLUSION

Ces recommandations sur l'usage de la contention auprès de personnes âgées dans les établissements sanitaires et médico-sociaux précisent les circonstances de recours dans lesquelles la circonscrire, les alternatives à systématiquement rechercher, et les risques de survenue de conséquences à prévenir et surveiller.

La contention physique passive n'est pas un traitement. Elle ne relève ni d'indications ni de contre-indications absolues. C'est un moyen de dernier recours dans l'ensemble des soins à utiliser pour certaines circonstances à définir par l'ensemble d'une équipe de soins.

Cette pratique ne doit relever que de l'exception, en veillant à ce qu'elle soit toujours :

- strictement nécessaire ;
- subsidiaire, c'est-à-dire qui vient renforcer des mesures de première intention restées insuffisamment efficaces (mesures environnementales, relationnelles et / ou pharmacologie).
- proportionnée selon les risques évalués ;
- individualisée ;
- la plus brève possible (dans l'attente d'autres mesures)
- expliquée aux personnes concernées et à leur entourage ;
- avec la recherche systématique de leur consentement ou assentiment ;
- avec une réévaluation régulière du caractère approprié de la contention et de ses complications physiques et psychiques; l'hétérogénéité des situations concernées ne permet pas d'en prédéterminer une temporalité commune, laissant la fréquence de réévaluation à l'évaluation de l'équipe et à la responsabilité du prescripteur.
- inscrite avec une démarche de contrôle ;
- mise en œuvre avec humanité : respectant notamment l'intimité et la dignité de la personne.

Tout a chacun doit se poser les questions

Tous les personnels des structures gériatriques y compris à domicile doivent être formés aux troubles neuro-cognitifs, aux dangers de la contention et aux protocoles pour gérer les troubles du comportement telle l'agitation.

Perspectives

Hormis les situations relevant d'une urgence vitale, il nous apparaît que cette pratique doit s'inscrire dans une démarche pluridisciplinaire. Nous rappelons ainsi la nécessité de personnels formés, en nombre et diversité, dans les établissements sanitaires et médico-sociaux accueillant des personnes âgées.

La conférence de consensus de 2004 sur la liberté d'aller et venir dans les établissements sanitaires et médico-sociaux ne tranchait pas sur la question des moyens législatifs à éventuellement construire. A l'époque, pour certains membres du jury, une nouvelle législation aurait été protectrice des personnes vulnérables, tandis que d'autres estimaient qu'au contraire une telle loi constituerait une législation d'exception.

Ainsi en 2004, en perspective, « une majorité des membres du jury estimait qu'il serait plus efficace pour le moment présent de faire évoluer les pratiques de respect de la volonté des personnes, même en difficultés de l'exprimer, par des mesures influant directement sur ces pratiques elles-mêmes, à condition qu'elles soient contrôlées et évaluées comme le prévoit la loi du 2 janvier 2002 rénovant l'action sociale et médico-sociale. Mais le jury demandait qu'une réflexion approfondie soit engagée sur ce thème ».

Ce dilemme, et cette nécessité d'une réflexion approfondie apparaissent toujours actuels, d'autant plus fort de l'expérience d'une pandémie dans ces établissements.

Si ces recommandations médicales ne peuvent que conseiller une démarche de contrôle de l'usage de la contention, sa mise en œuvre certaine nécessite d'être portée aux plans réglementaire et juridique.

Nous pensons ainsi que le recueil de données quantitatives et qualitatives exhaustives sur le recours à la contention serait un support nécessaire à la poursuite des améliorations ici préconisées.

Références bibliographiques

1. **Scheepmans** K, Dierckx de Casterlé B, Paquay L, Milisen K. Restraint use in older adults in home care: A systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2018 Mar;79:122–136. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2017.11.008. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29227873
2. **Mengelers** AMHJ, Bleijlevens MHC, Verbeek H, Capezuti E, Tan FES, Hamers JPH. Professional and family caregivers' attitudes towards involuntary treatment in community-dwelling people with dementia. *J Adv Nurs.* 2019 Jan;75(1):96–107. doi: 10.1111/jan.13839. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30168165; PMCID: PMC7379622.
3. **De Boer** ME, Depla MFIA, Frederiks BJM, Negenman AA, Habraken JM, van Randerdaad-van der Zee CH, Embregts PJCM, Hertogh CPM. Involuntary care – capturing the experience of people with dementia in nursing homes. A concept mapping study. *Aging Ment Health.* 2019 Apr;23(4):498–506. doi: 10.1080/13607863.2018.1428934. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29412696.
4. **ANAES.** Limiter les risques de la contention physique de la personne âgée. Évaluation en établissements de santé. Anaes, 2000, 56 pp
5. **Physical Restraints:** Consensus of a Research Definition Using a Modified Delphi Technique Michel H. C. Bleijlevens PhD, Laura M. Wagner PhD, Elizabeth Capezuti PhD, Jan P. H. Hamers PhD, on behalf of the International Physical Restraint Workgroup First published: 19 September 2016 <https://doi.org/10.1111/jgs.14435>
6. **Hamers** JPH, Huizing AR, Why do we use physical restraints in the elderly ? *Z Gerontol Geriatr.* 2005. 38, 19–25.
7. **Delvalle** R, Santana RF, Menezes AK, Cassiano KM, Carvalho ACS, Barros PFA. Mechanical Restraint in Nursing Homes in Brazil: a cross-sectional study. *Rev Bras Enferm.* 2020;73 Suppl 3:e20190509. Portuguese, English. doi: 10.1590/0034-7167-2019-0509. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32696901.
8. **Wei-Wei** W, Moyle W. «Physical restraint use on people with dementia: a review of the literature.». *The Australian journal of advanced nursing.* Jun-Aug 2005;22(4):46–52.
9. **Ambrosi** E, Debiassi M, Longhini J, Giori L, Saiani L, Mezzalira E, Canzan F. Variation of the Occurrence of Physical Restraint Use in the Long-Term Care: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Nov 13;18(22):11918. doi: 10.3390/ijerph182211918. PMID: 34831674; PMCID: PMC8622316.
10. **Pu** L, Moyle W. Restraint use in residents with dementia living in residential aged care facilities: A scoping review. *J Clin Nurs.* 2022 Jul;31(13–14):2008–2023. doi: 10.1111/jocn.15487. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32890437
11. **Menier** C, Rodriguez B, Lassaunière JM, Langlade A, Stambouli A. La contention physique passive : une enquête de prévalence dans une centre hospitalo-universitaire. *Médecine palliative : soins de Support-Accompagnement - Ethique* 2010 : 9 (5) : 232–241.
12. **Krüger** C, Mayer H, Haastert B, Meyer G. Use of physical restraints in acute hospitals in Germany: a multi-centre cross-sectional study. *Int J Nurs Stud.* 2013 Dec;50(12):1599–606.
13. **Hofmann**, H. , Schorro, E. , Haastert, B. , & Meyer, G. (2015). Use of physical restraints in nursing homes: A multicentre cross-sectional study. *BMC Geriatrics*, 15, Article 129. 8. 10.1186/s12877-015-0125-x
14. **Elyn** A, Sourdret S, Morin L, Nourhashemi F, Saffon N, de Souto Barreto P, Rolland Y. End of life care practice and symptom management outcomes of nursing home residents with dementia: secondary analyses of IQUARE trial. *Eur Geriatr Med.* 2019 Dec;10(6):947–955. doi: 10.1007/s41999-019-00234-9. Epub 2019 Sep 7. PMID: 34652768
15. **Bredthauer** D, Becker C, Eichner B, Koczy P, Nikolaus T. Factors relating to the use of physical restraints in psychogeriatric care: a paradigm for elder abuse. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 2005, 38, p.10–18.
16. **Thomann** S, Zwakhalen S, Richter D, Bauer S, Hahn S. Restraint use in the acute-care hospital setting: A cross-sectional multi-centre study. *Int J Nurs Stud.* 2021 Feb;114:103807. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103807. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33217663.
17. **Möhler** R., Richter T., Köpke S., Meyer G. Interventions for preventing and reducing the use of physical restraints in long-term geriatric care. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; 2 : CD007546.
18. **Abraham** J, Hirt J, Kamm F, Möhler R. Interventions to reduce physical restraints in general hospital settings: A scoping review of components and characteristics. *J Clin Nurs.* 2020 Sep;29(17–18):3183–3200. doi: 10.1111/jocn.15381. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32558091
19. **Lüdecke** D, Kofahl C. Einsatz von sedierenden Medikamenten und bewegungseinschränkenden Maßnahmen bei Patienten mit Demenz im Akutkrankenhaus : Eine nichtrandomisierte Fall-Kontroll-Studie [Use of sedating medication and physical restraints for patients with dementia in acute care hospitals : A non-randomized case control study] [published correction appears in *Z Gerontol Geriatr.* 2021 Aug;54(5):533]. *Z Gerontol Geriatr.* 2020;53(2):138–144. doi:10.1007/s00391-020-01697-3
20. **De Berardis** D, Ventriglio A, Fornaro M, Vellante F, Martinotti G, Fraticelli S, Di Giannantonio M. Overcoming the Use of Mechanical Restraints in Psychiatry: A New Challenge in the Everyday Clinical Practice at the Time of COVID-19. *J Clin Med.* 2020 Nov 23;9(11):3774. doi: 10.3390/jcm9113774. PMID: 33238428; PMCID: PMC7700144

21. **Font R**, Quintana S, Monistrol O. Impact of family restrictions during COVID-19 pandemic on the use of physical restraint in an acute hospital: An observational study]. *J Healthc Qual Res.* 2021. May 18:S2603-6479(21)00049-X. Spanish. doi: 10.1016/j.jhqr.2021.04.005 Epub ahead of print. ; PMID: PMC8130495.
22. **https://www.defenseurdesdroits.fr/sites/default/files/atoms/files/ddd_cp_suivi-des-recommandations-rapport-ehpad_20230116.pdf**
23. **Evans LK** et Cotter VT. Avoiding restraints in patients with dementia. *AJN* 2008; 108 (3) :40-49.
24. **Bryczkowski SB**, Lopreiato MC, Yonclas PP, Sacca JJ, Mosenthal AC. Risk factors for delirium in older trauma patients admitted to the surgical intensive care unit. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014 Dec;77(6):944-51.
25. **Jan P H Hamers** , Gabriele Meyer, Sascha Köpke, Ruth Lindenmann, Rald Groven, Anna R Huizing Attitudes of Dutch, German and Swiss nursing staff towards physical restraint use in nursing home residents, a cross-sectional study PMID: 18656876 DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2008.06.007.
26. **Okuno T**, Itoshima H, Shin JH, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y. Physical restraint of dementia patients in acute care hospitals during the COVID-19 pandemic: A cohort analysis in Japan. *PLoS One.* 2021 Nov 22;16(11):e0260446. doi: 10.1371/journal.pone.0260446. PMID: 34807945; PMCID: PMC8608313.
27. **Scheepmans K**, Dierckx de Casterlé B, Paquay L, Van Gansbeke H, Milisen K. Reducing physical restraints by older adults in home care: development of an evidence-based guideline. *BMC Geriatr.* 2020 May 7;20(1):169. doi: 10.1186/s12877-020-1499-y. PMID: 32380959; PMCID: PMC7204038
28. **Lüdecke D**, Kofahl C. Einsatz von sedierenden Medikamenten und bewegungseinschränkenden Maßnahmen bei Patienten mit Demenz im Akutkrankenhaus : Eine nichtrandomisierte Fall-Kontroll-Studie [Use of sedating medication and physical restraints for patients with dementia in acute care hospitals : A non-randomized case control study]. *Z Gerontol Geriatr.* 2020 Mar;53(2):138-144. German. doi: 10.1007/s00391-020-01697-3. Epub 2020 Feb 11. Erratum in: *Z Gerontol Geriatr.* 2021 Aug;54(5):533. PMID: 32048012; PMCID: PMC8279997.
29. **Testad I**, Aasland AM, Aarsland D. The effect of staff training on the use of restraint in dementia : a single-blind randomised controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 587-590.
30. **Huizing AR**, Hamers JPH, Gulpers MJM, Berger MPF. Short-term effects of an educational intervention on physical restraint use: a cluster randomized trial.*BMC Geriatr.* 2006; 6: 17.
31. **Huizing R**. Hamers J. Gulpers M. Berger M. Preventing the use of physical restraints on residents newly admitted to psycho-geriatric nursing home wards : a cluster-randomized trial. *International Journal of Nursing Studies* 2009 ; 46 : 459-469.
32. **Robinson L**. Hutchings D. Dickinson HO. Corner L. Beyer F. Finch T. Hughes J. Vanoli A. Ballard C. Bond J. Effectiveness and acceptability of non-pharmacological interventions to reduce wandering dementia : a systematic review.*Int J Geriatr psychiatry* 2007 ; 22 : 9-22.
33. **Abraham J**, Kupfer R, Behncke A, Berger-Höger B, Icks A, Haastert B, Meyer G, Köpke S, Möhler R. Implementation of a multicomponent intervention to prevent physical restraints in nursing homes (IMPRINT): A pragmatic cluster randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud.* 2019 Aug;96:27-34. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2019.03.017. Epub 2019 Apr 4. PMID: 31014546.
34. **Dumas V**. Dorey JM. Vercherin P. Chanelière AF. Celarier T. Gonthier R. Intérêt d'une prise en charge spécifique pour limiter l'usage de la contention en gériatrie. *Risque et Qualité* 2008; 3 : 158-164.
35. **Jessop T**, Peisah C. Human Rights and Empowerment in Aged Care: Restraint, Consent and Dying with Dignity. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jul 26;18(15):7899. doi: 10.3390/ijerph18157899. PMID: 34360196; PMCID: PMC8345762.

XIII

MILD BEHAVIOURAL IMPAIRMENT (MBI) OU TROUBLE COMPORTEMENTAL LÉGER

Coordonnatrice du groupe de travail (GT) : Leslie Cartz-Piver, neurologue- gériatre, CMRR du Limousin.

Participants du GT : Anthony Bonilla, psychiatre, CMRR du Limousin; Sophie Dautricourt, neurologue, CMRR de Lyon ; Dominique Huvent- Grelle, gériatre, Pôle de Gériatrie, CHU Lille ; Clément Polin, neuropsychologue, CMRR du Limousin

A. INTRODUCTION – HISTORIQUE DU MBI

Les symptômes psycho-comportementaux (SPC), également dénommés symptômes neuropsychiatriques, regroupent les symptômes dits « non-cognitifs » des personnes souffrant de trouble neurocognitif (TNC) (1, 2). Plusieurs travaux ont démontré que les SPC pouvaient apparaître avant le stade de trouble neurocognitif majeur (TNM). Chez les sujets âgés sans déclin cognitif présentant des SPC d'apparition tardive, le risque de développer un trouble neurocognitif léger (MCI) ou un TNM est accru en comparaison aux sujets âgés sans SPC (3). Chez les personnes souffrant de MCI, la prévalence de SPC est élevée et s'accompagne aussi d'un plus grand risque de développer un TNM que les personnes MCI sans SPC. Les SPC sont donc aujourd'hui considérés comme un noyau de symptômes s'intégrant dans le processus des troubles neurocognitifs (3). Ainsi, tous les TNM peuvent être précédés de SPC prodromaux (4).

En 2011, la « National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) » a recommandé la recherche de SPC pour tous les troubles neurocognitifs. Leur inclusion dans les critères diagnostiques des TNC a permis de souligner leur importance dans les maladies neurodégénératives. Ces travaux ont été prolongés par le groupe de travail « Neuropsychiatric Symptoms Professional Interest Area » (NPS-PIA) de la « International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment » (ISTAART) qui a conceptualisé le Mild Behavioral Impairment MBI en tant qu'état « à risque » de déclin cognitif ou de trouble neurocognitif, et les critères diagnostiques ont été publiés (5) . Le MBI est défini comme l'apparition tardive (à partir de 50 ans) de SPC durables (≥ 6 mois) et significatifs qui ne correspondent pas à un état psychiatrique caractérisé et qui ne s'accompagnent pas de troubles cognitifs majeurs. Le terme « mild » (« léger ») ne fait pas référence à la gravité des SPC, mais plutôt au déclin cognitif qui, s'il est présent, justifierait un diagnostic de MCI. Les symptômes du MBI, d'intensité légère, modérée ou sévère, peuvent être regroupés en cinq domaines : défaut de motivation, dysrégulation émotionnelle, perte du contrôle des impulsions, perte des convenances sociales, et anomalie des perceptions ou du contenu de la pensée. Il est important de noter que dans le cas du MBI, l'altération significative des fonctions sociales, professionnelles ou interpersonnelles doit être attribuable aux SPC, et non au déclin cognitif. Quand le déclin cognitif est à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel, alors le patient doit être considéré comme TNM et non comme MBI. Si un MBI est diagnostiqué parallèlement à un MCI, l'altération du fonctionnement doit être attribuée à des changements de comportement ou de personnalité, et non à des déficiences cognitives, bien que cela puisse parfois être difficile à distinguer.

Dans la continuité de ces travaux, un outil spécifique de repérage du MBI a été conçu : le MBI-Checklist (6).

B. LES RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

1^{RE} RECO : FAVORISER LE REPÉRAGE PRÉCOCE DU MBI DANS DIFFÉRENTS CONTEXTES DE SOINS

Pour les patients suivis en consultation mémoire, la prévalence du MBI est de 28 à 37% chez les sujets ayant des plaintes cognitives subjectives (SCD) et de 47 à 54 % chez les sujets ayant un trouble neurocognitif léger MCI (9). L'étude de Taragano (4) a démontré la supériorité du MBI seul à prédire un risque de développer un TNCM à 5 ans par rapport au MCI seul : 72% chez les MBI versus 38% chez les MCI. De ce fait, le MBI pourrait permettre d'identifier, parmi les SCD et les MCI, ceux qui présenteraient un profil plus à risque d'évolution vers un TNCM, afin de mettre en place un suivi renforcé, une prise en charge précoce, voire des essais cliniques.

Certains patients suivis en psychiatrie peuvent être concernés par le repérage du MBI. Dans l'étude de Taragano (4) qui s'adressait à des personnes suivies en clinique de mémoire, identifiés comme MBI, MCI ou « psychiatriques », le risque accru de TNCM affectait aussi les patients ayant un diagnostic psychiatrique. Dans une étude comprenant une file active de 2853 cas psychiatriques consécutifs (10), 3,5% des patients validaient rétrospectivement les critères MBI et chez eux, le risque de développer une maladie démentielle se révélait être 8 fois plus élevé.

Le MBI semble avoir un intérêt dans les pathologies neurodégénératives en général. Chez des patients atteints d'une maladie du motoneurone, chez les 32% des patients qui remplissaient les critères du MBI initialement, le pronostic à 15 mois est plus sévère à la fois sur les fonctions cognitives et non cognitives (11). Dans la maladie de Parkinson (MP) sans MCI, l'identification d'un MBI s'accompagnait de troubles cognitifs plus marqués et d'une atteinte motrice plus invalidante (12). Ces travaux suggèrent que le MBI serait un marqueur non cognitif d'une évolution plus sévère de la MP comme de la maladie du motoneurone, tant sur le plan cognitif que moteur.

Enfin, plusieurs études ont été menées en population générale, chez des personnes cognitivement normales (CN). Wise (13) identifie rétrospectivement des SPC avant l'apparition de troubles cognitifs (MCI ou TNCM) chez 59% des participants d'une cohorte de 1354 sujets volontaires (CN), suivis en moyenne pendant 5 ans. Dans la Cohorte PROTECT au Royaume Uni (14), le MBI est identifié par auto-questionnaire lors d'un remplissage en ligne par 9931 sujets. Le MBI est associé à un déclin plus marqué à un an sur les fonctions exécutives et attentionnelles. L'utilisation du MBI serait donc intéressante pour identifier les candidats à des actions préventives, d'autant plus qu'il semble y avoir un lien entre MBI et la fragilité, notamment chez les hommes (15,16).

AVIS DU GROUPE DE TRAVAIL :

En Centre Mémoire, le repérage du MBI doit être réalisé systématiquement chez les patients âgés de 50 ans ou plus, présentant une plainte cognitive subjective (SCD) ou un trouble cognitif mineur (MCI). Un bilan étiologique, comprenant un bilan biologique et une imagerie cérébrale, doit être réalisé pour rechercher une cause aux modifications comportementales. Un avis psychiatrique doit être demandé s'il y a des doutes sur un trouble psychiatrique caractérisé. Sachant que le MBI peut être révélateur d'autres maladies neurodégénératives, des partenariats entre les centres mémoire et d'autres centres experts sont justifiés : centres expert Parkinson, centres DFT-SLA.

Il est aussi recommandé de mettre en place des partenariats avec les services de Psychiatrie de la personne âgée et avec la Psychiatrie Adulte. Effectivement, une symptomatologie psychiatrique « de novo » chez une personne âgée de 50 ans ou plus doit faire soupçonner un risque accru de maladie neurodégénérative. Cela nécessite en amont une communication et une information sur le MBI aux psychiatres. Un accès privilégié à la consultation mémoire des patients adressés par la psychiatrie doit être organisé.

En population générale, au niveau des politiques de prévention chez les personnes seniors, il serait pertinent d'intégrer et/ou d'associer le MBI aux concepts de fragilité et même au concept de domaines de la capacité intrinsèque.

2^E RECO : UTILISER UN OUTIL DE REPÉRAGE SPÉCIFIQUE ET VALIDÉ, LE MBI-C

Les principales échelles utilisées pour évaluer les SPC sont différentes versions du Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q), le NPI et le NPI-C, qui ont été conçues pour évaluer les SPC chez des patients à un stade de TNCM, et sur une durée courte (un mois). L'usage du NPI et de ces différentes formes entraîne une hausse artificielle des prévalences du MBI (17) car ces échelles ne sont donc pas adaptées pour l'évaluation du MBI chez des patients cognitivement sains ou atteints d'un MCI. Le groupe de travail NPS-PIA de ISTAART-AA a réuni un panel d'experts afin d'élaborer une échelle nommée Mild Behavioral Impairment-Checklist (MBI-C) (18). Le NPI-C a servi de point de départ pour l'élaboration des items du MBI-C, qui ont ensuite été adaptés pour correspondre aux spécificités du MBI. L'objectif du MBI-C est de permettre la détection précoce, la description, l'évaluation et le suivi du MBI en clinique et en recherche.

Le MBI-C est une échelle construite à partir de 34 items répartis dans cinq domaines. Chaque domaine est détaillé en plusieurs sous-questions pour lesquelles la réponse est notée "oui" seulement si le symptôme est présent depuis plus de 6 mois et constitue un changement par rapport à l'état antérieur ou "non" le cas échéant. En cas de réponse "oui" un score de sévérité peut être attribué (1-léger, 2-moderé ou 3-sévère). La cotation du MBI-C donne un score sur 34 (1 point par réponse "oui"). Le MBI-C peut aussi être coté sur 102 en prenant en compte le degré de sévérité de chaque item, de 1 (léger) à 3 (sévère). Voir échelle en Annexe échelles

Concernant la validité intrinsèque, deux études ont été conduites à ce jour. Une première étude chez 111 patients MCI a démontré un seuil de 6,5 pour diagnostiquer un MBI, avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 78,2% (19). Une deuxième étude chez 127 patients avec SCD a démontré un seuil à 8,5 pour diagnostiquer un MBI, avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 96%. Dans ces deux études l'échelle MBI-C était administrée par téléphone. Le gold standard utilisé pour la mesure de la performance diagnostique était le NPI-Q. Les études montrent que le MBI-C possède une bonne cohérence interne, une bonne fiabilité test-retest et une bonne reproductibilité inter-évaluateurs (20). L'échelle est déjà traduite en italien, en chinois (21), en espagnol (22), et en tchèque. Concernant la traduction et la validation du MBI-C en français, une étude est en cours.

Le mode d'administration du MBI-C est varié dans les études : en consultation (23), par téléphone (21) ou via internet (24). Le MBI-C est généralement basé sur l'interrogatoire de l'aidant, mais dans certaines études l'échelle MBI-C a été administrée en auto-questionnaire auprès du patient. La comparaison du MBI-C/aidant versus MBI-C/patient chez des patients cognitivement sains montre une prévalence du MBI globalement similaire, mais une faible corrélation entre les réponses entre les deux questionnaires (14).

Contrairement au NPI qui évalue les symptômes survenus pendant les 4 dernières semaines, le MBI-C requiert que les symptômes soient présents depuis au moins 6 mois, ce qui permet de prendre en compte un changement d'état comportemental plutôt que la présence de SPC transitoires. De plus, pour définir le MBI, les SPC doivent apparaître de novo après 50 ans. Du fait de ces différences entre les critères du NPI et du MBI-C, l'évaluation de la prévalence du MBI est plus faible avec le MBI-C. Par exemple, la prévalence du MBI chez les MCI est évaluée entre 49 et 85% avec le NPI contre 14% avec le MCI-C (25), et chez les patients cognitivement sains entre 28 et 75% avec le NPI (25) contre 6 à 10 % avec le MBI-C (26).

AVIS DU GROUPE DE TRAVAIL : Une échelle comportementale adaptée est recommandée. Plutôt que d'utiliser l'échelle NPI, qui s'adresse aux patients atteints de TNC majeurs et mesure les symptômes survenus au cours du dernier mois, il est préférable d'utiliser un outil de repérage adapté aux personnes n'ayant pas de troubles neurocognitifs majeurs et qui mesure les symptômes au cours des derniers 6 mois. Il s'agit de l'échelle MBI-C (18), dont la validation de la version française est en cours ([voir chapitre « évaluation des SPC » pour l'échelle MBI](#)).

Le MBI-C est un hétéroquestionnaire à faire remplir auprès d'un proche aidant, en pratique clinique mais aussi par téléphone ou via internet. Il serait utile de faire valider l'usage du MBI-C sous forme d'auto-questionnaire, car une faible corrélation avec réponses de l'aidant a été démontrée (14).

3^E RECO : ORGANISER LA PRISE EN CHARGE PRÉCOCE DES MBI

Alors que le concept de MBI se précise et que les outils de repérage sont en cours de validation, on ne retrouve pas encore dans la littérature d'études contrôlées randomisées sur la prise en charge des patients MBI. Il reste à déterminer si une surveillance annuelle ou biannuelle est utile, et surtout si la prise en charge des symptômes du MBI par des moyens médicamenteux et/ou non médicamenteux peut agir sur le risque d'évolution vers un TNCM.

Certains syndromes cliniques sont associés au MBI et mériteraient des prises en charge spécifiques, même si aucune étude n'a validé cette approche. Il s'agit du syndrome de fragilité et de troubles apparentés, tels que la réduction de la vitesse de la marche (15) ou des troubles d'audition (27). Les patients de sexe masculin (16) semblent plus à risque. Concernant les facteurs de risque cardiovasculaires (28), c'est le diabète qui est le plus associé au MBI, ce qui pourrait suggérer des pratiques de contrôle glycémique à renforcer en cas de MBI. Enfin, l'existence d'un fardeau plus important (29) chez les proches aidants de patients MBI suggère l'intérêt préventif d'un accompagnement psychologique et la mise en œuvre de dispositifs de soutien dès ce stade, sans attendre l'apparition des troubles cognitifs.

AVIS DU GROUPE DE TRAVAIL : En absence d'autres données de la littérature, le groupe de travail recommande de s'aligner sur les recommandations concernant la prise en charge des MCI (30), à savoir une prise en charge multi-domaine. Le suivi doit avoir lieu en consultation mémoire, avec un rythme annuel, et en lien avec le médecin traitant, avec une coordination nécessaire entre les multiples intervenants. Une prise en charge précoce des proches aidants est préconisée.

4^E RECO : FAVORISER LA RECHERCHE SUR LES MBI

Le concept de MBI est très séduisant sur le plan intellectuel, mais ce concept est basé essentiellement sur des études rétrospectives. Les SPC identifiés rétrospectivement n'ont pas toujours bénéficié d'une évaluation psychiatrique initiale. Enfin, les échelles utilisées sont variables, généralement différentes versions du NPI. Ainsi il manque des études prospectives bien menées avec une échelle spécifique comme le MBI-C pour réellement valider le concept MBI, et en préciser l'histoire naturelle et les facteurs influençant son évolution. Des études prospectives sur les modalités de prise en charge sont aussi à mener.

Au niveau des biomarqueurs du MBI, plusieurs pistes sont évoquées dans la littérature. Au niveau de l'imagerie IRM, l'atrophie des régions temporales internes (31,32) a été étudiée ainsi que le lien avec des hyperintensités de la substance blanche (33). Sur le plan biologique, le dosage des neurofilaments plasmatiques a été proposé comme biomarqueur (34). Enfin, la charge amyloïde mesurée en TEP (35-37), ainsi que la charge en pathologie Tau en TEP et dans le liquide céphalorachidien (38) sont aussi des candidats de biomarqueurs du MBI. Ces dosages et/ou examens ont leur intérêt en recherche mais leur usage en pratique courante n'est pas validé.

Le concept MBI a toutefois des retombées actuelles sur la recherche en modifiant les pratiques vis-à-vis des patients ayant des SPC. D'une part, il ne faudrait pas exclure ces patients des essais thérapeutiques sur les maladies neurodégénératives (13), et à l'inverse, des essais thérapeutiques sur cette population sont nécessaires. Certains auteurs ont même proposé d'utiliser le MBI comme biomarqueur pour les formes précliniques de maladie d'Alzheimer (9). Ainsi le MBI permettrait un screening plus précoce des patients dans le cadre de la recherche. L'exploration du MBI pourrait aboutir au développement de biomarqueurs et de nouvelles pistes thérapeutiques.

AVIS DU GROUPE DE TRAVAIL : Le concept MBI ouvre de nouvelles perspectives de recherche tant sur le plan de la validation du concept, de l'échelle MBI-C que sur l'histoire naturelle et l'impact des différentes prises en charge médicamenteuses et non médicamenteuses. L'identification de biomarqueurs pourrait faciliter cette recherche. Enfin, le MBI a surtout permis d'identifier une nouvelle population de personnes à risque qui doit pouvoir accéder à des essais cliniques.

CONCLUSION

Le MBI correspond à une nouvelle approche des SPC de survenue tardive (après 50 ans), chronique (plus de 6 mois), chez des patients autonomes, ne présentant pas de déclin cognitif. Le MBI, qui peut être isolé ou associé à un MCI, permet d'identifier et d'évaluer des symptômes psychiatriques comme marqueurs d'états prodromaux et précliniques de pathologies neurodégénératives. Ce nouveau concept nécessite d'être validé du point de vue nosologique, épidémiologique et neurobiologique. Le MBI présente aussi un fort intérêt dans le domaine de la recherche des traitements et de la prévention des SPC, symptômes particulièrement invalidants des TNC.

Une dernière remarque du groupe de travail concerne la traduction française du terme MBI. Une traduction littérale de « MILD BEHAVIORAL IMPAIREMENT » serait « TROUBLE COMPORTEMENTAL LEGER » mais cela prêterait à confusion puisque l'acronyme TCL a déjà été utilisé pour traduire « MILD COGNITIVE IMPAIREMENT » en « TROUBLE COGNITIF LEGER ». Aussi nous proposons une traduction en « TROUBLE PSYCHOCOMPORTEMENTAL LEGER » pour aboutir à un acronyme qui serait TPCL ou TPL.

Références bibliographiques

1. **Geda** YE, Schneider LS, Gitlin LN, Miller DS, Smith GS, Bell J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Past progress and anticipation of the future. *Alzheimers Dement*. 2013;9(5):602–8.
2. **Leoutsakos** JMS, Forrester SN, Lyketsos CG, Smith GS. Latent Classes of Neuropsychiatric Symptoms in NACC Controls and Conversion to Mild Cognitive Impairment or Dementia. *J Alzheimers Dis JAD*. 2015;48(2):483–93.
3. **Dillon** C, Serrano CM, Castro D, Leguizamón PP, Heisecke SL, Taragano FE. Behavioral symptoms related to cognitive impairment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1443–55.
4. **Taragano** FE, Allegri RF, Heisecke SL, Martelli MI, Feldman ML, Sánchez V, et al. Risk of Conversion to Dementia in a Mild Behavioral Impairment Group Compared to a Psychiatric Group and to a Mild Cognitive Impairment Group. *J Alzheimers Dis JAD*. 2018;62(1):227–38.
5. **Ismail** Z, Smith EE, Geda Y, Sultzer D, Brodaty H, Smith G, et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement*. 2016;12(2):195–202.
6. **Ismail** Z, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, Cieslak A, Cummings J, Fischer CE, et al. The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations. *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;56(3):929–38.
7. **Moher** D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 21 juill 2009;6(7):e1000097.
8. **Ouzzani** M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 5 déc 2016;5(1):210.
9. **Creese** B, Ismail Z. Mild behavioral impairment: measurement and clinical correlates of a novel marker of preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):2.
10. **Matsuoka** T, Ismail Z, Narumoto J. Prevalence of Mild Behavioral Impairment and Risk of Dementia in a Psychiatric Outpatient Clinic. *J Alzheimers Dis JAD*. 2019;70(2):505–13.
11. **Ferraro** PM GE De Maria E, Meo G, Ponzano M, Pardini M, Signori A, Schenone A, Roccatagliata L, Caponnetto C. Mild behavioral impairment as a potential marker of predementia risk states in motor neuron diseases.
12. **Yoon** EJ, Ismail Z, Hanganu A, Kibreab M, Hammer T, Cheetham J, et al. Mild behavioral impairment is linked to worse cognition and brain atrophy in Parkinson disease. *Neurology*. 2019;93(8):e766–77.
13. **Wise** EA, Rosenberg PB, Lyketsos CG, Leoutsakos JM. Time course of neuropsychiatric symptoms and cognitive diagnosis in National Alzheimer's Coordinating Centers volunteers. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 2019;11:333–9.
14. **Creese** B, Griffiths A, Brooker H, Corbett A, Aarsland D, Ballard C, et al. Profile of mild behavioral impairment and factor structure of the Mild Behavioral Impairment Checklist in cognitively normal older adults. *Int Psychogeriatr*. 2020;32(6):705–17.
15. **Fan** S, Liang X, Yun T, Pei Z, Hu B, Ismail Z, et al. Mild behavioral impairment is related to frailty in non-dementia older adults: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):510.
16. **Guan** DX RK Smith EE, Ismail Z. Sex Moderates the Association between Frailty and Mild Behavioral Impairment.
17. **Hu** S PS Charlton A, Fischer K, Fick G, Smith EE, Ismail Z. Validating the Mild Behavioral Impairment Checklist in a Cognitive Clinic: Comparisons With the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire.

18. **Ismail Z**, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, Cieslak A, Cummings J, Fischer CE, et al. The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations. *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;56(3):929–38.
19. **Cui Y**, Dai S, Miao Z, Zhong Y, Liu Y, Liu L, et al. Reliability and Validity of the Chinese Version of the Mild Behavioral Impairment Checklist for Screening for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2019;70(3):747–56.
20. **Xu L**, Li T, Xiong L, Wang X, Ismail Z, Fukuda M, et al. Reliability and Validity of the Chinese Version of Mild Behavioral Impairment Checklist in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2021;81(3):1141–9.
21. **Cui Y**, Dai S, Miao Z, Zhong Y, Liu Y, Liu L, et al. Reliability and Validity of the Chinese Version of the Mild Behavioral Impairment Checklist for Screening for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2019;70(3):747–56.
22. **Mallo SC**, Ismail Z, Pereiro AX, Facal D, Lojo-Seoane C, Campos-Magdaleno M, et al. Assessing mild behavioral impairment with the mild behavioral impairment checklist in people with subjective cognitive decline. *Int Psychogeriatr*. févr 2019;31(2):231–9.
23. **Mallo SC**, Ismail Z, Pereiro AX, Facal D, Lojo-Seoane C, Campos-Magdaleno M, et al. Assessing mild behavioral impairment with the mild behavioral impairment checklist in people with subjective cognitive decline. *Int Psychogeriatr*. 2019;31(2):231–9.
24. **Kassam F**, Chen H, Nosheny RL, McGirr A, Williams T, Ng N, et al. Cognitive profile of people with mild behavioral impairment in Brain Health Registry participants. *Int Psychogeriatr*. 2022;1–10.
25. **Mortby ME**, Ismail Z, Anstey KJ. Prevalence estimates of mild behavioral impairment in a population-based sample of pre-dementia states and cognitively healthy older adults. *Int Psychogeriatr*. 2018;30(2):221–32.
26. **Creese B**, Brooker H, Ismail Z, Wesnes KA, Hampshire A, Khan Z, et al. Mild Behavioral Impairment as a Marker of Cognitive Decline in Cognitively Normal Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019;27(8):823–34.
27. **Gosselin P** GD Chen HY, Pichora Fuller MK, Phillips N, Faris P, Smith EE, Ismail Z. The Relationship Between Hearing and Mild Behavioral Impairment and the Influence of Sex: A Study of Older Adults Without Dementia from the COMPASS-ND Study.
28. **Soo SA**, Ng KP, Wong F, Saffari SE, Yatawara C, Ismail Z, et al. The Association Between Diabetes Mellitus and Mild Behavioral Impairment Among Mild Cognitive Impairment: Findings from Singapore. *J Alzheimers Dis JAD*. 2021;82(1):411–20.
29. **Sheikh F**, Ismail Z, Mortby ME, Barber P, Cieslak A, Fischer K, et al. Prevalence of mild behavioral impairment in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline, and its association with caregiver burden. *Int Psychogeriatr*. 2018;30(2):233–44.
30. **Petersen RC**, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 16 janv 2018;90(3):126–35.
31. **Matuskova V**, Ismail Z, Nikolai T, Markova H, Cechova K, Nedelska Z, et al. Mild Behavioral Impairment Is Associated With Atrophy of Entorhinal Cortex and Hippocampus in a Memory Clinic Cohort. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:643271.
32. **Shu J**, Qiang Q, Yan Y, Wen Y, Ren Y, Wei W, et al. Distinct Patterns of Brain Atrophy associated with Mild Behavioral Impairment in Cognitively Normal Elderly Adults. *Int J Med Sci*. 2021;18(13):2950–6.
33. **Miao R**, Chen HY, Robert P, Smith EE, Ismail Z. White matter hyperintensities and mild behavioral impairment: Findings from the MEMENTO cohort study. *Cereb Circ – Cogn Behav*. 2021;2:100028.
34. **Naude JP**, Gill S, Hu S, McGirr A, Forkert ND, Monchi O, et al. Plasma Neurofilament Light: A Marker of Neurodegeneration in Mild Behavioral Impairment. *J Alzheimers Dis JAD*. 2020;76(3):1017–27.
35. **Goukasian N**, Hwang KS, Romero T, Grotts J, Do TM, Groh JR, et al. Association of brain amyloidosis with the incidence and frequency of neuropsychiatric symptoms in ADNI: a multisite observational cohort study. *BMJ Open*. 18 déc 2019;9(12):e031947.
36. **Lussier FZ**, Pascoal TA, Chamoun M, Therriault J, Tissot C, Savard M, et al. Mild behavioral impairment is associated with β -amyloid but not tau or neurodegeneration in cognitively intact elderly individuals. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2020;16(1):192–9.
37. **Chan CK**, Pettigrew C, Soldan A, Zhu Y, Wang MC, Albert M, et al. Association Between Late-Life Neuropsychiatric Symptoms and Cognitive Decline in Relation to White Matter Hyperintensities and Amyloid Burden. *J Alzheimers Dis JAD* [Internet]. 2022 [cité 1 janv 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35213370/>
38. **Johansson M**, Stomrud E, Insel PS, Leuzy A, Johansson PM, Smith R, et al. Mild behavioral impairment and its relation to tau pathology in preclinical Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):76.

XIV

PERSPECTIVES DANS LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES : RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE

Maria E. Soto Martin, Gériatre, CHU Toulouse

Depuis les dernières dix années, la recherche thérapeutique dans le domaine des symptômes psychologiques et comportementaux (SPC) des maladies neuro-dégénératives à expression cognitivo-comportementale a connu un véritable essor grâce à un intérêt croissant porté à la fois par les industriels mais aussi par les académiques. En effet, depuis presque dix ans un effort a été réalisé par la communauté scientifique internationale pour optimiser le design des essais thérapeutiques dans le domaine, notamment dans les symptômes d'agitation les plus perturbateurs parmi les SPC (1,2,3,4,5).

Dans ce chapitre nous allons aborder la recherche dans le domaine pharmacologique et les perspectives de recherche dans le concept récent du Mild Behavioural Impairment (MBI).

A. LA RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE

Des résultats positifs et encourageants des essais thérapeutiques randomisés et contrôlés de phase 3 ont été publiés ces quatre dernières années et plusieurs molécules sont en cours de développement (6). Ces molécules peuvent être classifiées en deux groupes : molécules nouvelles et molécules « réutilisées » qui ont été déjà approuvées pour une autre indication.

1 – LES MOLÉCULES QUI ONT ÉTÉ RÉCEMMENT POSITIVES DANS DES PHASES 3

Pimavansérine

Il s'agit d'une nouvelle molécule portée par l'industriel Acadia, dont le mécanisme d'action est d'un antipsychotique atypique ; agoniste inverse et antagoniste sélectif des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} et en moindre sur le récepteur 5-HT_{2c}. Cette molécule a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États Unis (USA) en 2017 pour le traitement de la psychose (délires et hallucinations) dans la maladie de Parkinson. Pour l'instant, ce traitement n'est pas disponible en Europe. En 2019, les résultats positifs de l'essai « HARMONY » évaluant la pimavansérine pour le traitement des hallucinations et de délires dans la psychose associée aux troubles neurocognitifs majeurs ont été publiés (7). Cet essai étudiait la rechute des symptômes psychotiques à 6 mois dans un design original avec une période ouverte de trois mois suivis d'une phase en double aveugle de six mois. Durant la phase ouverte, la pimavansérine a réduit de presque 80% les symptômes psychotiques. Ensuite, la pimavansérine a conduit à une baisse significative de 65% du risque de rechute des symptômes psychotiques ce qui correspond à un risque diminué de 2,8 fois de rechute par rapport au placebo pendant les 6 mois. Les patients étaient atteints d'une maladie d'Alzheimer (MA) dans le 60% de cas, mais aussi de maladie de Parkinson, maladie à corps de Lewy et de dégénérescence lobaire frontotemporale. Le profil de tolérance était très satisfaisant : pas de déclin cognitif sur le MMSE, pas de symptômes extrapyramidaux, pas de chutes et pas d'allongement du QT. En 2021, la FDA a refusé l'AMM pour la MA par manque d'évidence suffisante. Dans ce contexte, à partir de 2024, Acadia va évaluer sur un essai international de phase 3 l'efficacité et tolérance d'une nouvelle molécule similaire à la pimavansérine dans le traitement de la psychose dans la MA.

AXS-05 (dextrométhorphan/bupropion)

L'AXS-05 est une molécule "réutilisée" qui a été développée par l'industriel Axsome Therapeutics, Inc. aux États-Unis. Il s'agit de la combinaison du dextrométhorphan avec le bupropion. Le dextrométhorphan est la molécule active et le bupropion augmente la biodisponibilité du dextrométhorphan dans le sang. Il a un mécanisme d'action multimodal. Son mécanisme d'action principal se porte sur les récepteurs NMDA qui sont des récepteurs à glutamate, neuromédiateurs excitateurs, impliqués dans les mécanismes de neurotoxicité. Ainsi inhibe-t-il la libération pré-synaptique du glutamate et diminue l'affinité des récepteurs

NMDA (agoniste des récepteurs Sigma1). Il inhibe également la récapture de 5-HT, de la norépinéphrine et noradrénaline par le bupropion. Aux États-Unis, en 2022, le AXS-05 a obtenu l'AMM pour le traitement de la dépression majeure chez l'adulte.

Concernant l'agitation dans la MA, deux essais consécutifs ont été réalisés par Axsome aux États-Unis et les deux ont été positifs. Un premier essai de phase 2/3, ADVANCE 1 présenté en Novembre 2020 au congrès « Clinical trials in Alzheimer's Disease (CTAD) (8) avec trois bras : placebo vs. ibuproprion vs. dextromethorphan/buproprion, après 12 semaines de traitement, le dextromethorphan/buproprion était supérieur que le placebo et l' ibuproprion (sans différence significative entre ibuproprion et le placebo) sur l'échelle Cohen Mansfield Assesment Inventory (CMAI). Le deuxième essai, une phase 3 qui a évalué l'efficacité du AXS-05 dans la rechute des symptômes d'agitation, avec une première phase ouverte de 9 semaines suivie d'une randomisation et une phase en aveugle avec deux bras placebo vs. dextromethorphan/buproprion de 26 semaines (9). Durant la phase ouverte une amélioration statistiquement significative de l'agitation est observée dès la première semaine de traitement. Durant la phase en aveugle, le dextromethorphan/buproprion montre une baisse significative du risque de rechute de l'agitation ce qui correspond à un risque diminué de 3,6 fois de rechute par rapport au placebo pendant les 6 mois. Dans ces 2 essais dextromethorphan/buproprion présentait une bonne tolérance, sans effets indésirables significatifs.

Brexpiprazole

Le brexpiprazole est une molécule nouvelle, un antipsychotique atypique, développé par l'industriel Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd and Lundbeck. Le brexpiprazole est un agoniste partiel des récepteurs D2 et 5-HT1A et antagoniste des récepteurs 5-HT2A, noradrenaline et alpha 1b et alpha 2c.

L'industriel Orsuka/Lundbeck a développé le brexpiprazole comme molécule dérivée de l'aripiprazole avec l'objectif d'obtenir une meilleure efficacité et tolérance. Pharmacologiquement, le brexpiprazole a moins d'activité intrinsèque (moins d'activité d'agoniste partiel et plus d'antagoniste) sur les récepteurs D2 que l'aripiprazole. En plus, le brexpiprazole a une action plus puissante sur les récepteurs 5-HT1A, 5-HT2A et alpha 1B que l'aripiprazole. Ces actions optimiseraient la tolérance (potentiellement moins d'akathisie et des symptômes extrapyramidaux) et l'efficacité du brexpiprazole par rapport à l'aripiprazole.

D'après trois essais thérapeutiques de phase 3 randomisés et contrôlés, multicentriques et internationaux, tous positifs dans le traitement de l'agitation dans la MA, la FDA a approuvé en 2023 l'AMM du brexpiprazole dans cette indication. En effet, pour la première fois aux États-Unis un traitement pour les SPC dans la MA a obtenu une AMM (10). Les deux premiers essais ont été publiés en 2020 (11). Le dernier essai avait été présenté au congrès CTAD à San Francisco en décembre 2022 (12). Parmi 343 patients atteints de MA vivant à domicile et en EHPAD, le brexpiprazole avait démontré une supériorité au placebo à 12 semaines de traitement jugé sur la CMAI. Il a montré son efficacité sur l'agressivité physique et verbale mais aussi sur l'agitation non agressive. Une amélioration, dès le début, a été observée mais statistiquement significatif à huit semaines avec un effet placebo important observé dans cet essai. Concernant la tolérance, le brexpiprazole n'a pas montré d'impact sur le MMSE, pas de sédation, pas de chutes, pas de symptômes extrapyramidaux ni allongement sur le QT par rapport au placebo.

En Europe, le brexpiprazole n'est pas encore disponible. Cependant, l'aripiprazole, molécule très proche est disponible, présente un profil d'efficacité et de tolérance très favorable également, comme le suggèrent les derniers méta analyses en réseaux des antipsychotiques atypiques (13).

Méthylphénidate

Le méthylphénidate est une molécule « réutilisée » qui agit en inhibant la recapture de la dopamine. Cette molécule à l'AMM en Europe et aux États-Unis pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH).

Dans la MA, l'étude ADMET 2 réalisée aux États-Unis par des académiques a été publiée en 2021 (14). Cette étude est un essai multicentrique de phase 3 contrôlé, randomisé, évaluant l'effet du méthylphénidate sur l'apathie dans la MA. 200 patients souffrant d'une MA possible ou probable et présentant une apathie significative sur la base du neuropsychiatric inventory (NPI) ont été inclus et ont reçu du méthylphénidate 20 mg/j pendant 6 mois (n = 99) ou un placebo (n = 101). Les critères principaux de jugement étaient la modification à 6 mois par rapport à l'évaluation initiale sur le changement de l'item apathie du NPI. Le méthylphénidate avait montré une efficacité modeste pour réduire l'apathie par rapport au placebo dès le premier mois de traitement avec une durée au moins de six mois. Concernant la tolérance, pas d'effet indésirable significatif a été trouvé par rapport au placebo, mais en tenant en compte que l'âge moyen de la population étudiée était relativement jeune de 76 (71-81) ans. Ce traitement est disponible en France avec une possibilité de prescription dans cette indication mais hors AMM.

Suvorexant

Le suvorexant est une nouvelle molécule développée par l'industriel Merck Sharp & Dohme Corp (MSD). Il s'agit d'un antagoniste du récepteur orexine. Le suvorexant a été évalué pour tester l'efficacité et tolérance dans le traitement de l'insomnie dans la MA chez 285 patients à un stade léger à modéré de la maladie dans un essai randomisé et contrôlé en double aveugle contre placebo durant quatre semaines (15). Le suvorexant avait montré une efficacité supérieure au placebo en améliorant le temps total de sommeil mesuré par la polysomnographie. Le suvorexant présentait plus de somnolence que le placebo comme effet indésirable. Cette molécule n'est pas disponible en France.

2 – MOLÉCULES EN COURS DE DÉVELOPPEMENT DANS DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Actuellement les molécules qui sont en cours d'évaluation ainsi que les essais thérapeutiques pour le traitement des SPC sont listée dans le tableau 1 (en phase 3) et tableau 2 (en phase 2).

Concernant les essais en phase 3, d'un total de 36 molécules en cours d'évaluation dans la MA, six sont évalués pour le traitement des SPC, ce qui représente un 18 %, presque une molécule sur cinq. La majorité des essais sont portés par des industriels (cinq sur sept) et à l'heure actuelle tous évaluent l'efficacité et la tolérance dans l'agitation sauf un pour la psychose.

Escitalopram

L'escitalopram est un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recaptation de la sérotonine (ISRS). L'escitalopram est un dérivé du citalopram, un autre ISRS, qui a été conçu plus tard ayant comme objectif d'améliorer l'efficacité et tolérance du citalopram. La structure chimique est presque similaire, la différence se situe dans la disposition des énantiomères : le citalopram contient deux, le R et le S et l'escitalopram contient que le S. En effet, l'activité de l'ISRS est attribuée seulement à l'énantiomère S et pas au R.

Suite aux résultats positifs du citalopram dans l'essai CitAD (16), la même équipe académique de Johns Hopkins University in Baltimore, États-Unis, mène et coordonne un essai multicentrique nationale évaluant l'escitalopram dans l'agitation versus placebo avec un objectif de recrutement de 392 patients. La dose testée de l'escitalopram est de 5 à 15 mg par jour pendant 12 semaines.

AVP-786 (dextrométhorphan/quinidine)

L'AVP-786 est une combinaison du dextrométhorphan hydrobromide et de la quinidine sulfate. Il s'agit d'une molécule "réutilisée" qui a l'AMM aux États-Unis pour le traitement du syndrome pseudobulbaire dans la sclérose latérale amyotrophique. Le mécanisme d'action du dextrométhorphan a été décrit préalablement dans cet article. Dans l'AVP-786, la quinidine augmente la biodisponibilité du dextrométhorphan hydrobromide dans le sang. Depuis quelques années cette molécule est testée par l'industriel Avanir/Otsuka dans le traitement de l'agitation dans la MA. Une première phase 3 a été négative aux États-Unis. Il y a eu quatre essais à l'échelle internationale, deux qui ont en été finis en 2023 et deux viennent d'être arrêté en raison de l'inefficacité

KarXT (Xanoméline/Trospium)

La combinaison fixe de xanoméline 125 mg et de chlorure de trospium 30 mg deux fois par jour est testée dans le traitement des symptômes psychotiques dans la MA. Cette nouvelle molécule est développée par l'industriel Karuna. Concernant son mécanisme d'action, la xanoméline est un agoniste muscarinique sur les récepteurs M1 et M4 et le trospium est un antagoniste muscarinique (qui agit comme un agent anticholinergique périphérique afin de réduire les effets cholinergiques indésirables). Ainsi, ce composé est conçu pour stimuler préférentiellement les récepteurs muscariniques dans le système nerveux central. Le KarXT est le premier antipsychotique potentiel de ce type doté d'un double mécanisme véritablement nouveau qui ne repose pas sur la voie dopaminergique ou sérotoninergique pour traiter les symptômes psychotiques.

AXS-05 (dextrométhorphan/bupropion)

A l'heure actuelle, l'industriel Axsome a lancé un nouvel essai, l'ADVANCE 2, depuis septembre 2022 avec un design classique portant sur 350 patients atteints de MA, randomisés en double aveugle 1 :1 placebo vs. dextrométhorphan/bupropion pendant 12 semaines.

Nabilone

Le nabilone est un dérivé synthétique du delta-9-tetra hydrocannabinol qui agit sur le système endocannabinoïde comme agoniste des récepteurs cannabinoïdes C1 et C2. Il s'agit d'une nouvelle molécule. Il avait été testé dans un essai de petite taille de 39 patients atteint d'une MA à un stade modéré

à sévère avec des résultats positifs sur l'agitation (17). Les mêmes essais évaluent la phase 3 à l'heure actuelle dans un essai international entre le Canada et les États-Unis.

Masupirdine

Le masupirdine est un nouveau antipsychotique agissant comme antagoniste des récepteurs serotonine-6 (5-HT₆). Cette molécule est développée par l'industriel Suven Life Sciences. L'essai en cours va évaluer l'efficacité et la tolérance du masupirdine (deux doses 50 et 100 mg) dans le traitement de l'agitation parmi 375 patients atteints de MA randomisés et contrôlés contre placebo durant 12 semaines de traitement.

Concernant les six molécules en cours de développement à l'heure actuelle en phase 2 (tableau 2), la plupart, quatre, agit sur le système cannabinoïde.

Le Nanolithium est une nouvelle molécule développée par l'industriel français Medesis Pharma. La particularité de cette molécule est la technologie d'administration de principes actifs en nano micelles par voie buccale, Aonys®. L'utilisation des sels de lithium classiques chez des patients âgés est très limitée à cause de la fenêtre thérapeutique étroite de ces médicaments (la dose toxique est très proche de la dose efficace). Le Nanolithium présente une réelle innovation en optimisant la délivrance de lithium dans la cellule, les doses utilisées sont 50 fois inférieures aux doses classiques. Cela permet de concrétiser le potentiel thérapeutique du lithium dans cette population de patients et ayant une MA, avec une perspective de traitement efficace, non invasif et un excellent profil de tolérance. Le mécanisme d'action du lithium a été étudié sur des modèles animaux de la MA, notamment par l'inhibition de GSK-3 β , un effet anti-Tau et antiAmyloïd; mais aussi un effet régulateur sur la neuroinflammation et le stress oxydatif. Les propriétés neuroprotectrices du lithium ont été également bien reportées (18). L'étude NanoLi AD de phase 2 multicentrique, étude de preuve de concept, contrôlée par placebo, en groupes parallèles et en double aveugle, évalue la sécurité et l'efficacité cliniques de NanoLithium® NP03 par rapport au placebo, sur la progression des SPC entre l'inclusion et 12 semaines de traitement chez 68 patients atteints de la MA léger à sévère. Le critère de jugement principal est le score total du NPI. Les premiers résultats d'efficacité à 3 mois de traitement sont disponibles depuis mars 2024. Suite à la phase en aveugle, l'étude est ensuite suivie par une deuxième période de 36 semaines de traitement en ouvert pour tous les patients de chaque bras.

Enfin, il existe un seul essai de phase 1 évaluant une molécule pour le traitement des SPC. Il s'agit du psilocybin pour le traitement de la dépression chez des personnes ayant un trouble neurocognitif mineur (MCI) ou une MA à un stade léger. Le psilocybin est un agoniste du récepteur de sérotonine 2A (5-HT_{2A}). Cette étude (NCT04123314) est menée par les académiques du John Hopkins University, États-Unis avec une date de fin en décembre 2023.

B. QUELLES PERSPECTIVES ?

LA RECHERCHE SUR LE MILD BEHAVIOURAL IMPAIRMENT (MBI)

La recherche thérapeutique sur les traitements des SPC doit prendre une nouvelle direction. Dans un premier temps vers le repérage beaucoup plus précoce de ces symptômes aux stades légers de la MA, mais aussi des autres maladies neurocognitives, pour agir plus efficacement et tester des nouvelles molécules avec un espoir d'avoir une réponse plus satisfaisante et efficace des thérapies. Encore plus, d'identifier les SPC avant le stade de démence, au stade MCI. Des recommandations pour développer des essais thérapeutiques dans le MBI ont été récemment publiées, afin d'incorporer les SPC dans des essais de prévention dans la MA (5). (1) Des essais thérapeutiques ayant comme objectif principal l'amélioration du MBI devraient être conduits ; (2) des essais évaluant des traitements pour le MBI devraient être maladie spécifique (MA, maladie à corps de Lewy...) et être confirmés chez les participants par des biomarqueurs ; les essais devraient inclure des échelles sensibles au changement cognitive dans la maladie préclinique, et qui pourront servir comme critères de jugement en plus des changements dans les biomarqueurs du comportement ; (3) comme première étape, les essais pharmacologiques devraient utiliser le MBI complet mais aussi les symptômes/domaines spécifiques que constituent le MBI ; (4) les essais cliniques utilisant la psychothérapie de type « problème-adaptation » pour le traitement du domaine affective du MBI devraient être conduits ; and (5) enfin, le MBI devraient être considéré comme critère de jugement dans les essais des thérapies « disease modifying ». L'échelle MBI Checklist (MBI-C), validée et déjà utilisée dans plusieurs pays, est l'échelle appropriée pour mesurer les symptômes dans ce type des essais car elle avait été développée spécifiquement pour identifier et pour mesurer le MBI chez les personnes sans troubles neurocognitifs majeurs.

Enfin, le développement de la recherche des SPC dans les stades légers des maladies neurocognitives ou dans le MBI à l'aide des biomarqueurs est essentielle afin de mieux comprendre les bases neurobiologiques des SPC et ainsi trouver des nouvelles cibles thérapeutiques. En effet, jusqu'à présent la cible thérapeutique et le mécanisme d'action des toutes les molécules évaluées dans les essais thérapeutiques reposent sur l'action de la modulation des différents neurotransmetteurs et/ou des récepteurs dans le système nerveux central. Dans un futur il est nécessaire d'élargir des autres pistes au-delà de ces cibles, comme la voie de la senescence, l'inflammation ou de la neuroprotection ou neuroplasticité synaptique, entre autres.

CONCLUSION

Grâce au développement récent et croissant des dernières années de la recherche thérapeutique dans les SPC des pathologies neurocognitives, pour la première fois, des essais thérapeutiques de phase 3 ont donné des résultats positifs pour le traitement de la psychose, de l'agitation, de l'insomnie et de l'apathie dans la MA. Ce développement reste encore très actif, avec une diversification dans les mécanismes d'action des molécules mais aussi une diversification dans le design des études. Aujourd'hui des molécules prometteuses « dans le pipeline », ou en cours de développement, ouvrent un futur très optimiste pour le traitement de ces symptômes, avec l'espoir de les avoir bientôt dans le marché européen et français.

Tableau 1 : Essais randomisés contrôlés Phase 3 en cours pour le traitement des SPC dans la MA

Molécule	Mécanisme d'action	Indication	Sponsor	Clinical Trials NCT#	Date estimée de fin
Essais randomisés contrôlés Phase 3 en cours					
Escitalopram	inhibiteur SERT	Agitation	John Hopkins University	NCT03108846	Mai 2024
AVP-786 (dextromethorphan /quinidine)	Antagoniste R NMDA agoniste R sigma 1, Inhibiteur récapture sérotonine et norépinephrine	Agitation	Otsuka	NCT04408755 NCT04464564	Décembre 2024 Décembre 2024
KarXT (Xanoméline /Trospium)	Agoniste cholinergique R muscarinique avec un agent anticholinergique périphérique	Psychose	Karuna therapeutics	NCT05511363	Mars 2025
AXS-05 (dextromethorphan /Bupropion)	Antagoniste R NMDA agoniste R sigma 1, Inhibiteur récapture sérotonine et norépinephrine	Agitation	Axsome Therapeutics, Inc	NCT04947553 NCT05557409	Juin 2023* Juin 2025
Nabilon	Cannabinoïde synthétique Agoniste CB1, CB2	Agitation	Sunnybrook Health Sciences Centre	NCT04516057	Octobre 2025
Masupirdiene	Antagoniste récepteur sérotonine-6 (5-HT ₂)	Agitation	Suven Life Sciences	NCT05397639	Janvier 2025

R : récepteur – * Résultats positifs annoncé dans la conférence CTAD octobre 2023, Boston USA

Tableau 2 : Essais randomisés contrôlés Phase 2 en cours pour le traitement des SPC dans la MA

Molécule	Mécanisme d'action	Indication	Sponsor	Clinical Trials NCT#	Date estimée de fin
Essais randomisés contrôlés Phase 2 en cours					
IGC-AD1	Cannabinoid naturel THC- (Tetrahydrocannabinol)	Agitation	IGC Pharma LLC	NCT03108846	Mai 2024
Dronabinol*	Agoniste récepteur endocannabinoïde CB1, CB2	Agitation	John Hopkins University	NCT05612711	Septembre 2023
SCI-110 (Dronabinol + PEA)	Agoniste récepteur endocannabinoïde CB1, CB2 et palmitoyl-ethanolamide (un endocannabinoïde)	Agitation	The Israeli Medical Center for Alzheimer's	NCT05239390	Décembre 2023
THC-free cannabinoïde	Cannabinoïde	Agitation	Eastern Virginia Medical School	NCT04436081	Décembre 2023
Seltorexant	Antagoniste Dual récepteur orexine	Agitation	Janssen Research & Development LLC	NCT05307692	Décembre 2023
NanoLithium NP03	Mécanisme multimodal	SPC	Medesis Pharma SA	NCT05423522	Juin 2024

*Récemment fini et analyses en cours

Références bibliographiques

1. **Soto** M, Andrieu S, Nourhashemi F, Ousset PJ, Ballard C, Robert P, et al. Medication development for agitation and aggression in Alzheimer disease: review and discussion of recent randomized clinical trial design. *Int Psychogeriatr*. 2014;1-17.
2. **Soto** M, Abushakra S, Cummings J, Siffert J, Robert P, Vellas B, et al. Progress in treatment development for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: focus on agitation and aggression. A report from the EU/US/CTAD Task Force. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*. 2015;2(3):184-190.
3. **Sano** M, Soto M, Carrillo M, Cummings J, Hendrix S, Mintzer J, et al. Identifying better outcome measures to improve treatment of agitation in dementia: a report from the EU/US/CTAD Task Force. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*. 2018;5(2):98-102.
4. **Adelaide De Mauleon**, Zahinoor Ismail, Paul Rosenberg, David Miller, Christelle Cantet, Cedric O'Gorman, Bruno Vellas, Constantine Lyketsos, Maria Soto. Agitation in Alzheimer's disease: Novel outcome measures reflecting the International Psychogeriatric Association (IPA) agitation criteria. *Alzheimers Dement*, . 2021 Oct;17(10):1687-1697. PMID: 34132461. DOI: 10.1002/alz.12335
5. **Maria Soto**, Paul Rosenberg, Clive Ballard, Bruno Vellas, David Miller, Serge Gauthier Maria C. Carrillo⁷, Constantine Lyketsos, Zahinoor Ismail. Neuropsychiatric symptoms in AD: clinical trials targeting Mild Behavioral Impairment: A Report from the International CTAD Task Force. Accepted september 2023 in JPAD.
6. **Cummings** J, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2023 May 25;9(2):e12385. doi: 10.1002/trc2.12385. eCollection 2023 Apr-Jun. PMID: 37251912
7. **Tariot**, PN, Cummings JL, Soto-Martin ME, et al. Trial of Pimavanserin in Dementia-Related Psychosis. *N Engl J Med*. 2021 Jul 22;385(4):309-319. doi: 10.1056/NEJMoa2034634. PMID: 34289275
8. **O'Gorman** C, Jones A, Cummings JL, et al. Efficacy and safety of AXS-05, a novel oral NMDA receptor antagonist with multimodal activity, in the treatment of Alzheimer's disease agitation: results of the ADVANCE-1 trial [abstract no. Poster presentation]. In: CTAD 2020 Digital Conference. 2020.
9. **George** Grossberg et al. Efficacy and Safety Of AXS-05 in Agitation Associated With Alzheimer's Disease: Results From ACCORD, a Phase 3, Double-Blind, Placebo- Controlled, Relapse Prevention Trial. Poster presentation at the clinical trials on alzheimer's disease (CTAD) Nov 2022 conference. San Francisco, USA
10. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/205422s009lbl.pdf
11. **Grossberg** GT, Kohegyi E, Mergel V, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer's dementia: two 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(4):383-400. doi:10.1016/j.jagp.2019.09.009
12. **Grossberg** G, Lee D, Slomkowski M, et al. Tackling agitation in Alzheimer's dementia: brexpiprazole phase 3 trial results. Presented at: 2022 CTAD Conference; November 29 to December 2; San Francisco, CA.
13. **Yunusa** I, Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Egualé T. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e190828. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0828>
14. **Jacobo** Mintzer, Krista L. Lanctôt, Roberta W. et al. Effect of Methylphenidate on Apathy in Patients With Alzheimer Disease : The ADMET 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021 Nov; 78(11): 1-9. Published online 2021 Sep 27. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3356 PMID: PMC8477302
15. **Herring** WJ, Ceesay P, Snyder E, et al. Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia: a randomized trial. *Alzheimers Dement*. 2020;16:541- 551.
16. **Porsteinsson** AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in alzheimer disease: The citad randomized clinical trial. *JAMA*. 19 févr 2014;311(7):682-91.
17. **Herrmann** N, Ruthirakuhan M, Gallagher D, Verhoeff NPLG, Kiss A, Black SE, Lanctôt KL. Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019 Nov;27(11):1161-1173. doi: 10.1016/j.jagp.2019.05.002. Epub 2019 May 8. PMID: 31182351
18. **Guilliot** S, Gauthier S, Touchon J, Soto ME. Lithium, a Treatment Option for Alzheimer's Disease? A Review of Existing Evidence and Discussion on Future Perspectives. *Alzheimers Dis*. 2023 Sep 28. doi: 10.3233/JAD-230568. Online ahead of print. PMID: 37781804 Review.

XV CONCLUSIONS

Aujourd'hui, la prise en soins des symptômes psychologiques comportementaux (SPC) des maladies neurocognitives à expression comportementale reste un véritable défi. Défi en raison de l'hétérogénéité dans le phénotype des SPC mais surtout dans leurs facteurs étiologiques multiples. Ainsi, cette prise en soins reste extrêmement personnalisée en se basant sur les facteurs concernant le patient, les aidants et l'environnement. De l'autre côté, après plus de 20 ans de recherche thérapeutique médicamenteuse et non-médicamenteuse, les traitements ayant fait la preuve scientifique la plus robuste sont, toujours, les traitements non-médicamenteux et ceux ciblant les aidants (familiaux et professionnels) sur la formation à la gestion des SPC. En effet, aucune molécule pharmacologique n'a encore démontré une efficacité robuste associée à une tolérance satisfaisante pour le traitement des SPC.

Ces nouvelles recommandations ont essayé d'intégrer les avancées de la recherche concernant les traitements des SPC, associées aux expériences cliniques et thérapeutiques d'experts français dans ce domaine. Ces nouvelles recommandations proposent un outil pragmatique pour faire face à ce défi sur le terrain avec les moyens dont nous disposons. Nous espérons qu'elles pourront être utiles dans votre pratique quotidienne, tout en prenant soin de l'adapter lorsque c'est nécessaire aux spécificités de chaque personne/situation.

Nous remercions, à nouveau, tous ceux qui se sont investis dans ce long travail et nous espérons par ailleurs que la prochaine mise à jour de ces recommandations n'attendra pas cette fois-ci 20 ans !

A. L'INVENTAIRE NEUROPSYCHIATRIQUE (NPI) - CUMMINGS ET AL., 1994

NON APPLICABLE

Une ou plusieurs questions peuvent être inadaptées chez des patients très sévèrement atteints ou dans des situations particulières. Par exemple, les patients grabataires peuvent avoir des hallucinations mais pas de comportements moteurs aberrants. Si le clinicien ou le soignant pense que les questions ne sont pas appropriées, le domaine concerné doit être coté " NA " (Non Applicable dans le coin supérieur droit de chaque feuille), et aucune autre donnée n'est enregistrée pour ce domaine. De même, si le clinicien pense que les réponses données sont invalides (ex : le soignant ne paraît pas comprendre une série de questions), il faut également coter " NA ".

FREQUENCE

Pour déterminer la fréquence, posez la question suivante : " Avec quelle fréquence ces problèmes se produisent (définissez le trouble en décrivant les comportements répertoriés dans les sous questions).

1. Quelquefois : moins d'une fois par semaine
2. Assez souvent : environ une fois par semaine
3. Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours
4. Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps

GRAVITE

Pour déterminer la gravité, posez la question suivante : "Quelle est la gravité de ces problèmes de comportement. A quel point sont-ils perturbants ou handicapants pour le patient?"

1. Léger : changements peu perturbants pour le patient
2. Moyen : changements plus perturbants pour le patient mais sensibles à l'intervention du soignant
3. Important : changements très perturbants et insensibles à l'intervention du soignant

Le score du domaine est déterminé comme suit :

Score du domaine = fréquence x gravité

RETENTISSEMENT (perturbation) sur les occupations professionnelles du soignant.

Pour se faire, demander à l'aidant si le comportement dont il vient de parler augmente sa charge de travail, lui coûte des efforts, du temps et le perturbe sur le plan émotionnel ou psychologique. L'aidant ne doit coter sa propre perturbation sur une échelle en 5 points:

0. pas du tout

1. perturbation minimum: presque aucun changement dans les activités de routine.
2. Légèrement: quelques changements dans les activités de routine mais peu de modifications dans la gestion du temps de travail.
3. Modérément: désorganise les activités de routine et nécessite des modifications dans la gestion du temps de travail.
4. assez sévèrement: désorganise, affecte l'aidant et l'équipe soignante, représente une infraction majeure dans la gestion du temps de travail.
5. très sévèrement ou extrêmement: très désorganisant, source d'angoisse majeure pour l'aidant et l'équipe soignante, prend du temps habituellement consacré à d'autres activités.

Demander à l'aidant de préciser le comportement du patient depuis les dernières 4 semaines

items	Absent	Fréquence 1-4	Gravité 1-3	FxG	Retentissement 1-5
Idées délirantes	<input type="checkbox"/>	_	_		_
Hallucinations	<input type="checkbox"/>	_	_		_
Agitation/Agressivité	<input type="checkbox"/>	_	_		_
Dépression/Dysphorie	<input type="checkbox"/>	_	_		_
Anxiété	<input type="checkbox"/>	_	_		_
Exaltation de l'humeur/ Euphorie	<input type="checkbox"/>	_	_		_
Apathie/Indifférence	<input type="checkbox"/>	_	_		_
Désinhibition	<input type="checkbox"/>	_	_		_
Irritabilité/Instabilité de l'humeur	<input type="checkbox"/>	_	_		_
Comportement moteur aberrant	<input type="checkbox"/>	_	_		_
Changements neurovégétatifs					
Sommeil	<input type="checkbox"/>	_	_		_
Appétit/Troubles de l'appétit	<input type="checkbox"/>	_	_		_
Score total 12				_	

B. ÉCHELLE NPI-C-IPA DOMAINES D'AGITATION SELON LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUÉS DE L'INTERNATIONAL PSYCHOGERIATRIC ASSOCIATION (IPA) - (DE MAULÉON ET AL., 2020) – temps de passation estimé à 10 min

Instructions: évaluer la fréquence et la sévérité et le retentissement des troubles comportementaux du patient depuis les 4 dernières semaines.

Fréquence	Sévérité
1 = Rarement (moins d'une fois par semaine); 2 = parfois (au moins une fois par semaine); 3 = souvent (plusieurs fois par semaine mais moins qu'une fois par jour) 4 = très souvent (une fois par jour ou plus).	1 = Léger, troubles peu perturbants pour le patient 2 = Moyen, changements plus pénibles et plus perturbants pour le patient 3 = Important, changements très perturbants pour le patient et modifiant considérablement son comportement

Activité motrice excessive

	Entretien accompagnant				Sévérité clinicien
	Freq 0-4	Grav 0-3	FxG	Ret 0-5	0-3
1. Le patient semble-t-il agité en général?	_	_		_	_
2. Le patient/la patiente a une allure nerveuse ou colérique qui diffère de son comportement habituel ?	_	_		_	_
3. Le patient tourne-t-il en rond dans la maison sans but apparent?	_	_		_	_
4. Le patient farfouille-t-il un peu partout, ouvrant et vidant les placards ou les tiroirs?	_	_		_	_
5. le patient n'arrête-t-il pas de mettre et d'enlever ses vêtements ?	_	_		_	_
6. Le patient/la patiente a-t-il/elle des activités répétitives ou des «manies » qu'il/elle recommence sans cesse?	_	_		_	_
7. Le patient/la patiente a-t-il/elle des gestes répétitifs comme par exemple tripoter des boutons ou des objets, enrouler de la ficelle, etc....?	_	_		_	_
8. Le patient/la patiente a-t-il/elle trop la bougeotte, semble-t-il/elle incapable de rester tranquillement assis(e) ou lui arrive-t-il/elle fréquemment de balancer les pieds ou de tapoter des doigts ?	_	_		_	_
9. Le patient/la patiente présente-t-il/elle des comportements auto-stimulants comme le balancement, le frottement ou le gémissement?	_	_		_	_
10. Le patient/la patiente bouge-t-il/elle sans but rationnel en semblant oublier ses besoins ou sa sécurité ?	_	_		_	_

Agressivité verbale

Les réponses concernent les 4 dernières semaines	Entretien accompagnant				Entretien clinicien
	Freq 0-4	Grav 0-3	FxG	Ret 0-5	0-3
1. Le patient crie-t-il ou jure-t-il avec colère?	_	_		_	_
2. Le patient fait-il des avances sexuelles verbales?	_	_		_	_
3. Le patient a-t-il des éclats de voix fréquents?	_	_		_	_
4. Le patient/la patiente a-t-il/elle mauvais caractère? Est-ce qu'il/elle « sort de ses gonds » facilement pour des petits riens?	_	_		_	_
5. Le patient cherche-t-il les disputes, et est-il difficile à vivre?	_	_		_	_
6. Le patient insulte-t-il les autres?	_	_		_	_
7. Le patient/la patiente se comporte-t-il/elle d'une façon ouvertement conflictuelle avec des amis, de la famille et/ou l'équipe soignante ?	_	_		_	_
8. Le patient est-il excessivement critique à propos des autres?	_	_		_	_

Agressivité physique

Les réponses concernent les 4 dernières semaines	Entretien accompagnant				Entretien clinicien
	Freq 0-4	Grav 0-3	FxG	Ret 0-5	0-3
1. Le patient/la patiente est-il/elle peu coopératif (ve) et refuse-t-il/elle l'aide qu'on lui apporte ?	_	_		_	_
2. Le patient/la patiente essaie d'une manière agressive de quitter son lieu de résidence ou de se rendre dans un endroit différent (par exemple une chambre) ?	_	_		_	_
3. le patient essaie-t-il de frapper les autres ou de leur faire du mal?	_	_		_	_
4. Le patient/la patiente fait-il/elle claquer les portes, donne-t-il/elle des coups de pieds dans les meubles ou lance-t-il/elle des objets?	_	_		_	_
5. Le patient/la patiente empoigne-t-il/elle, pousse-t-il/elle, griffe-t-il/elle les autres ?	_	_		_	_
6. Le patient/la patiente est-il/elle intrusif (ve) comme en étant possessif avec les autres ou en entrant dans la chambre des autres d'une manière inappropriée ?	_	_		_	_
7. Le patient prend-il des choses aux autres?	_	_		_	_
TOTAL DES COLONNES	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _

C. ÉCHELLE D'AGITATION DE COHEN-MANSFIELD (CMAI)

COHEN MANSFIELD, 1996

Cohen Mansfield Agitation Inventory (CMAI) _ 29 items- versionlongue

Entourez : 1.conjoint 2.enfant 3.soignant 4.autre, précisez :.....

Fréquence	Entourez la fréquence pour chaque item							
1- Déambule	NA	1	2	3	4	5	6	7
2- S'habille, se déshabille	NA	1	2	3	4	5	6	7
3- Crache (y compris au cours des repas)	NA	1	2	3	4	5	6	7
4- Jure, parle grossièrement	NA	1	2	3	4	5	6	7
5- Recherche constante d'attention au d'aide	NA	1	2	3	4	5	6	7
6- Répète des questions, des phrases	NA	1	2	3	4	5	6	7
7- Donne des coups (y compris à soi-même)	NA	1	2	3	4	5	6	7
8- donne des coups de pied	NA	1	2	3	4	5	6	7
9- Cherche à saisir	NA	1	2	3	4	5	6	7
10- Bouscule	NA	1	2	3	4	5	6	7
11- Lance des objets	NA	1	2	3	4	5	6	7
12- Emet des bruits bizarres (rires bizarres ou pleurs)	NA	1	2	3	4	5	6	7
13- Pousse des hurlements	NA	1	2	3	4	5	6	7
14- Mord	NA	1	2	3	4	5	6	7
15- Griffes	NA	1	2	3	4	5	6	7
16- Essaie d'aller ailleurs (fugues)	NA	1	2	3	4	5	6	7
17- Tombe volontairement	NA	1	2	3	4	5	6	7
18- Se plaint	NA	1	2	3	4	5	6	7
19- Est opposant	NA	1	2	3	4	5	6	7
20- Mange/boit des produits non comestibles	NA	1	2	3	4	5	6	7
21- se blesse ou blesse les autres	NA	1	2	3	4	5	6	7
22- Manipulation non conforme des objets	NA	1	2	3	4	5	6	7
23- Cache les objets	NA	1	2	3	4	5	6	7
24- Amasse les objets	NA	1	2	3	4	5	6	7
25- Déchire les affaires	NA	1	2	3	4	5	6	7
26- Attitudes répétitives	NA	1	2	3	4	5	6	7
27- Fait des avances sexuelles verbales	NA	1	2	3	4	5	6	7
28 - Fait des avances sexuelles physiques	NA	1	2	3	4	5	6	7
29- Agitation généralisée	NA	1	2	3	4	5	6	7

Cotation de la fréquence des 7 jours précédents

NA- non évaluable

1- jamais

2- moins d'une fois par semaine

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

D. INVENTAIRE DE DÉCLIN COMPORTEMENTAL LÉGER (MBI-C)

ISMAIL Z ET AL., 2017

Entourer le « OUI » si le comportement est présent depuis **au moins 6 mois** (de manière continue ou discontinue) et constitue **un changement dans l'état comportemental habituel**. Sinon, entourer le « NON ».

Merci d'évaluer la sévérité des troubles : **1=LÉGER** (trouble présent mais sans changement significatif), **2=MODÉRÉ** (trouble significatif mais sans changement majeur), **3=SÉVÈRE** (trouble marqué ou prédominant, changement majeur par rapport à l'état habituel).

	OUI (1) NON (0)	Si OUI SÉVÉRITÉ
Ce domaine décrit la motivation, les intérêts et l'initiative		
(1) La personne a-t-elle perdu l'intérêt pour les amis, la famille ou les activités domestiques ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(2) La personne manque-t-elle de curiosité pour les choses qui l'intéressent habituellement ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(3) La personne est-elle devenue moins spontanée et moins active (par exemple, pour initier et maintenir une conversation) ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(4) La personne a-t-elle perdu la motivation pour agir en lien avec ses obligations ou ses intérêts ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(5) La personne est-elle moins affectueuse et/ou manque-t-elle d'émotions par rapport à d'habitude ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(6) Est ce qu'elle / il ne se soucie plus de rien ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
Ce domaine décrit les symptômes d'humeur et d'anxiété		
(7) La personne a-t-elle développé de la tristesse ou semble-t-elle avoir une baisse de moral ? Lui arrive-t-il de pleurer ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(8) La personne semble-t-elle moins capable de ressentir du plaisir ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(9) La personne semble-t-elle découragée quant à son avenir ou a l'impression d'être un(e) raté(e) ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(10) La personne a-t-elle l'impression d'être un fardeau pour sa famille ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(11) La personne est-elle devenue plus anxieuse ou plus inquiète au sujet de choses routinières (ex: événements, visites, etc.) ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3

(12) La personne paraît-elle très tendue, a-t-elle développé une incapacité à se relaxer, ou des tremblements/instabilité motrice ou des symptômes de panique ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
Ce domaine décrit la capacité de retarder la gratification et de contrôler le comportement, les impulsions, la prise alimentaire, et/ou les changements à la récompense		
(13) La personne est-elle devenue agitée, agressive, irritable ou caractérielle ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(14) La personne est-elle devenue déraisonnable ou argumente de manière inhabituelle ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(15) La personne est-elle devenue plus impulsive, sans sembler se préoccuper des conséquences de ses actes ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(16) La personne présente-t-elle des comportements sexuellement désinhibés ou intrusifs comme toucher (soi-même/autres), étreindre ou peloter les gens d'une façon qui lui ressemble peu ou qui peut être offensante ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(17) La personne est-elle plus facilement frustrée ou impatiente ? A-t-elle du mal à supporter les retards, l'attente d'un événement ou pour attendre son tour ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(18) La personne est-elle imprudente ou manque-t-elle de jugement dans la conduite automobile (par exemple, rouler trop vite, faire des embardées, changer de voie brutalement) ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(19) La personne est-elle devenue butée ou rigide en exigeant, par exemple, que tout soit fait à sa manière ou incapable de d'accepter ou d'écouter d'autres points de vue ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(20) Existe-t-il un changement dans ses habitudes alimentaires, par exemple, manger excessivement, mettre trop de nourriture dans sa bouche en une seule fois, ou insiste-t-elle pour manger toujours les mêmes choses ou manger les aliments exactement dans le même ordre ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(21) La personne trouve-t-elle la nourriture sans goût ou moins agréable? Mange-t-elle moins ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(22) La personne accumule-t-elle des objets, ce qu'elle ne faisait pas auparavant ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(23) La personne a-t-elle développé des comportements répétitifs ou des compulsions ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(24) La personne a-t-elle développé des difficultés pour contrôler le fait de fumer, de consommer de l'alcool, des drogues ou de jouer, ou bien a-t-elle commencé à voler à l'étalage ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3

Ce domaine décrit le fait de suivre les normes sociétales et le fait d'avoir de l'empathie, du tact et des habiletés sociales		
(25) La personne est-elle devenue moins soucieuse de l'impact de ses paroles/actions sur les autres ? Est-elle / il devenu (e) insensible aux sentiments des autres ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(26) La personne parle-t-elle ouvertement de questions très personnelles ou privées dont on ne parle pas, en général, en public ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(27) Est-ce que la personne dit des choses impolies ou grossières ou fait des remarques sexuelles obscènes qu'il / elle n'aurait pas dit avant ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(28) La personne semble-t-elle manquer de jugement social à propos de ce qu'il faut dire ou de la façon dont il faut se comporter en public/privé en comparaison à ce qu'elle faisait auparavant ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(29) La personne parle-t-elle à des inconnus comme s'ils lui étaient familiers, ou bien s'immisce-t-elle dans leurs activités ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
Ce domaine décrit les croyances fortement ancrées et les expériences sensorielles		
(30) La personne a-t-elle développé la conviction d'être en danger ou bien que d'autres ont l'intention de lui faire du mal ou de voler ses biens ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(31) La personne a-t-elle développé des suspicions par rapport aux intentions et motivations des autres ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(32) La personne a-t-elle des croyances irréalistes sur ses pouvoirs, sa richesse ou ses compétences ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(33) La personne dit-elle entendre des voix ou parler à des personnes imaginaires ou à des « esprits » ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3
(34) La personne rapporte-t-elle, se plaint-elle, ou bien agit-elle comme si elle voyait des choses (par exemple, des personnes, des animaux, des insectes) qui ne sont pas là, c'est-à-dire que les autres ne voient pas ?	OUI (1) NON (0)	1 2 3

