

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**par
Isabelle DEVIN**

Présentée et soutenue publiquement le 27 mars 2006

PRISE EN CHARGE DES TROUBLES DU COMPORTEMENT CHEZ LE SUJET ÂGE TRAITE POUR UNE MALADIE D'ALZHEIMER
--

Président : Dr Alain PINEAU
Membres du Jury : Dr Anne CHIFFOLEAU
Dr Renaud CLEMENT
Dr Cyrille MOREAU

SOMMAIRE

INTRODUCTION	3
PARTIE I : LA PERSONNE ÂGÉE	4
I- Médicament et sujet âgé	5
II- Troubles du comportement dans le cadre des démences	13
PARTIE II : LES NEUROLEPTIQUES	38
I- Définition	39
II- Classification chimique	42
III- Classification pharmacologique	46
IV- Mécanisme d'action	51
V- Données pharmacocinétiques	57
VI- Indications thérapeutiques	59
VII- Effets indésirables	61
VIII- Contre-indications et précautions d'emploi	66
IX- Interactions médicamenteuses	68
PARTIE III : ETUDE SUR LA PRESCRIPTION ET LA TOLÉRANCE DES NEUROLEPTIQUES CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE EN SOINS DE LONGUE DURÉE	73
I- Présentation de l'étude	74
II- Résultats et commentaires	79
CONCLUSION	96
ANNEXES	98
GLOSSAIRE	130
LISTE DES ABREVIATIONS	134
TABLE DES MATIÈRES	136
LISTE DES ILLUSTRATIONS	140

LISTE DES TABLEAUX	142
LISTE DES ANNEXES	144
BIBLIOGRAPHIE	145

INTRODUCTION

Les troubles du comportement sont fréquents chez le sujet âgé et constituent un réel problème de santé publique en raison du vieillissement progressif de la population. La prescription de neuroleptiques s'avère très importante dans le domaine gériatrique notamment pour diminuer les troubles du comportement des démences.

En mars 2004, la publication de recommandations aux prescripteurs par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) concernant l'augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux chez les patients âgés déments souffrant de troubles psychotiques et/ou de troubles du comportement traités par neuroleptiques a suscité ce travail. En effet, des accidents vasculaires cérébraux et des décès ont été rapportés au cours de traitements par olanzapine (ZYPREXA ®) et des accidents vasculaires cérébraux au cours de traitements par rispéridone (RISPERDAL ®). Selon l'AFSSAPS, un risque similaire ne peut être exclu pour les autres neuroleptiques atypiques et neuroleptiques classiques (1).

Actuellement, il existe peu d'études concernant les pratiques de prescriptions des neuroleptiques aux personnes âgées en France.

Notre travail vise à étudier dans plusieurs services de gériatrie de Nantes (sites de St Jacques, la Placelière, Beauséjour) la prescription des neuroleptiques chez le sujet âgé dément. En effet, le résultat de certaines études : augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral et augmentation du nombre des décès chez les patients traités par neuroleptiques, remet en cause cette prescription.

Toutefois un tel travail ne peut pas être réalisé sans développer dans un premier temps les particularités physiologiques du sujet âgé et plus particulièrement du sujet âgé dément.

Dans un second temps, l'aspect pharmacologique des neuroleptiques les plus utilisés chez le sujet âgé sera détaillé ; leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables, plus spécifiquement neurologiques (effets extrapyramidaux). Ces derniers, mis en évidence par Delay et Deniker en 1952 ont donné leur nom à la classe : neuroleptique (27).

PARTIE I :
LA PERSONNE ÂGÉE

I- MEDICAMENT ET SUJET AGE

Le sujet âgé présente souvent aujourd'hui plusieurs pathologies, en partie du fait de l'allongement de la durée de vie. Ces pathologies entraînent la prescription de plusieurs médicaments.

La polymédication, ainsi que les changements physiologiques liés à l'âge, sont susceptibles de modifier l'efficacité des médicaments et peuvent entraîner des effets indésirables.

A- Le sujet âgé sain (36)

1) Les modifications physiologiques

Le vieillissement débute dès la naissance et est un phénomène constant tout au long de la vie.

En médecine, est considéré comme « âgé », une personne de plus de 65 ans.

Tous les niveaux de l'organisation biologique sont concernés, de la cellule à l'organe entier avec :

- une réduction qualitative et quantitative des structures protéiques cellulaires (au niveau des masses musculaires, de la matrice osseuse, du cartilage, des constituants de la peau et des phanères), qui est responsable de l'aspect visible du vieillissement ;
- une diminution de la masse maigre au profit de la masse grasse, sans variation du poids total de l'individu (les pertes ou prises de poids constatées sont plutôt liées aux conduites alimentaires inadaptées à ces modifications) ;
- une réduction de la taille qui reflète le tassement osseux, l'affaiblissement musculaire, et le relâchement tendineux ;
- une perte de l'élasticité des tissus ;
- une augmentation de la fréquence de l'hypoalbuminémie ;
- une involution des organes internes, notamment:
 - une réduction néphronique avec diminution de la filtration glomérulaire ;
 - une diminution de la masse hépatique (du flux sanguin hépatique et de la quantité totale d'enzymes hépatiques de la phase 1), des surrénales, des gonades... ;
 - une réduction de la surface villositaire du tube digestif ;
- une diminution des sécrétions hormonales et endocriniennes d'où l'involution sexuelle mais aussi les troubles du métabolisme des sucres et des ions ;
- une diminution de la quantité de dopamine cérébrale (sensibilité aux neuroleptiques) ;
- une diminution de la quantité d'acétylcholine cérébrale (sensibilité aux anticholinergiques) ;
- des modifications du système β -adrénergique ;
- une augmentation de la fréquence des situations aiguës intercurrentes ;
- une fragilité de certaines fonctions : équilibre, continence, puissance sexuelle chez l'homme, équilibre de l'eau et du sel, régulation tensionnelle.

Ces modifications entraînent avec l'âge des variations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et des effets secondaires.

Par ailleurs, certains symptômes expliquent la diversité des médicaments prescrits chez le sujet âgé :

- rigidité artérielle ;

- modification du sommeil ;
- augmentation des oublis bénins ;
- augmentation de la pathologie dégénérative cérébrale, troubles psychologiques ;
- manifestations ischémiques, stase veineuse ;
- reflux gastro-oesophagien ;
- pathologies de l'équilibre ;
- douleurs chroniques rhumatismales, problèmes osseux ;
- cataracte, glaucome ;
- infections respiratoires et urinaires ;
- troubles du rythme cardiaque, manifestations thromboemboliques ;
- pathologies allergiques ;
- pathologies migraineuses ;
- pathologies douloureuses aiguës...

Certaines modifications ne font pas assez souvent l'objet d'une prise en charge thérapeutique correcte : hypoacousie, cataracte, baisse de la vision et états dépressifs. D'autres modifications compliquent la relation médecin/malade et/ou l'observance du traitement : l'augmentation de la lenteur des réponses, les oublis bénins, la pathologie dégénérative cérébrale, l'hypocondrie, les troubles visuels, l'hypoacousie. Les modifications des grandes fonctions avec le vieillissement vont dans le sens, soit d'une perte constante et homogène de la fonction (fonction de l'accommodation de l'œil...), soit d'un maintien de la fonction à l'état basal, avec une tendance à se déséquilibrer à l'occasion de toute agression externe. Toute perte temporaire d'une fonction, à l'occasion notamment d'un accident iatrogène, a beaucoup plus de risque chez le sujet âgé de déclencher des réactions en chaîne (soit d'ordre somatique, soit d'ordre psychique avec un état de renoncement, de laisser-aller que certains qualifient de dépressif). L'ensemble compromet la récupération, d'où la fréquence importante de pathologies iatrogènes graves, voire mortelles, qui peuvent perdurer après l'arrêt du médicament.

2) Les modifications pharmacocinétiques

Il s'agit de modifications de la relation entre la dose administrée et la concentration plasmatique ou tissulaire. Ces modifications doivent conduire à un ajustement posologique du médicament lorsque celui-ci a une marge thérapeutique étroite. Les médicaments s'accumulent dans l'organisme et la toxicité est donc observée après plusieurs jours de traitement. La toxicité dépend de la concentration du produit qui est déterminée par la dose administrée, la fraction biodisponible et la clairance totale. La clairance est basse lorsque les organes d'élimination du patient sont déficients, ce qui peut entraîner, à dose habituelle d'un médicament, une toxicité inhabituelle.

✓ La résorption :

Une diminution de l'absorption digestive avec l'âge a été observée.
Plusieurs paramètres entrent en jeu :

- la réduction de l'acidité gastrique ;
- l'augmentation de la durée de la vidange gastrique ;
- la réduction du flux sanguin splanchnique ;
- la réduction de la surface villositaire ;
- la diminution de la motilité intestinale.

Ces modifications ne sont pas pertinentes, car les capacités d'absorption des médicaments de l'intestin grêle sont employées chez l'adulte en dessous de leur maximum. Il n'y a pas de

réduction avec l'âge, du pourcentage « médicament résorbé/médicament ingéré », à quelques exceptions près :

- le calcium, la vitamine B1, certains anticancéreux qui sont résorbés par transport actif ;
- la polymédication en prise orale simultanée, avec formation de complexes insolubles notamment pour le fer, le calcium et les diphosphonates.

On peut observer par contre un ralentissement de l'absorption orale (abaissement de la hauteur du pic de concentration plasmatique et allongement du temps pour l'atteindre).

✓ L'effet de premier passage

Après prise orale et résorption digestive, le produit peut être partiellement métabolisé par les cellules intestinales et par les hépatocytes. Une fraction de la dose atteint la circulation générale. Cette fraction varie en fonction du médicament et de l'âge du sujet, car la métabolisation hépatique peut être déficiente chez le sujet âgé. La biodisponibilité du médicament peut se trouver augmentée avec l'âge (exemple type : la morphine orale dont il est nécessaire de diminuer la dose).

✓ La diffusion

Lorsque le médicament se trouve dans la circulation sanguine, il diffuse vers les tissus et les organes. Le médicament se présente alors sous deux formes : libre ou liée. La forme libre diffuse dans les tissus alors que la forme liée reste dans la circulation sanguine pour ensuite être éliminée. La fraction de médicament liée dépend de l'affinité du médicament pour les différentes protéines (albumine, α_1 glycoprotéine...).

Chez le sujet âgé malade, l'albumine est fréquemment abaissée, entraînant une augmentation de la fraction libre plasmatique des médicaments acides faibles. L'activité thérapeutique de ces médicaments augmente et impose une diminution de la dose. A l'inverse, l' α_1 glycoprotéine acide, qui fixe les médicaments basiques, augmente au cours des états inflammatoires, entraînant une baisse de la fraction libre et donc une augmentation de dose.

Chez le sujet âgé, l'hypoalbuminémie témoigne d'une dénutrition et d'un dysfonctionnement hépatique avec réduction de la clairance de nombreux médicaments. Certains médicaments peuvent aussi être en compétition sur les transporteurs plasmatiques ainsi que sur les enzymes de métabolisation (l'un réduit la clairance de l'autre).

✓ L'élimination et la métabolisation des médicaments

Elle concerne :

- soit la substance mère éliminée telle quelle par voie rénale ou par voie biliaire ;
- soit un ou plusieurs métabolites issus de la transformation de la substance mère dans le foie. Ceux-ci sont souvent moins actifs que la substance mère et plus faciles à éliminer par voie rénale. Parfois, des métabolites successifs se forment, dont les premiers peuvent être aussi actifs que la substance mère.

La réduction de la fonction rénale chez le sujet âgé a des conséquences constantes sur tous les médicaments éliminés directement par le rein. Cette fonction rénale de l'individu peut être évaluée en appréciant la filtration glomérulaire traduit par la clairance rénale. Chez le sujet

âgé, le recueil urinaire est assez difficile et on calcule la clairance selon la formule de Cockcroft :

$\text{Cl}_{\text{Créat}} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})} \times 1.2 \text{ (homme)} \times 1 \text{ (femme)}$

On note chez de nombreuses personnes âgées une clairance basse (< 40ml/min).

Quant à la réduction des capacités hépatiques, elle a des conséquences variables suivant le médicament métabolisé : un médicament, dont les métabolites sont inactifs, a son activité augmentée, et un médicament dont les métabolites sont aussi actifs que la substance mère a son activité inchangée.

Une baisse de la clairance hépatique chez le sujet âgé entraîne à la fois une réduction de l'effet de premier passage et une réduction de la métabolisation hépatique avec augmentation de la concentration du médicament, notamment pour les médicaments à faible biodisponibilité et à forte clairance hépatique.

La clairance hépatique dépend :

- du débit sanguin hépatique ;
- de la quantité d'enzymes participant à la métabolisation (quantité déterminée par des considérations d'ordre génétique) ;
- de la fraction libre du médicament.

Si le médicament a une clairance hépatique élevée, le débit sanguin est pratiquement seul déterminant. A l'inverse, si le médicament a une clairance hépatique basse, seules la quantité d'enzymes et la fraction libre entrent en compte. Le débit sanguin hépatique se réduit de façon modeste au cours du vieillissement, cette réduction est plus importante lors d'une immobilisation au lit ou lors de pathologies telle que l'hypovolémie.

Deux situations sont à prendre en compte :

- l'hypoalbuminémie qui expose à une toxicité au pic de concentration et témoigne d'une dénutrition exogène et/ou endogène et d'une réduction du fonctionnement enzymatique hépatique ;
- l'alitement pour fièvre du sujet âgé qui accroît la toxicité avec : une diminution du débit sanguin hépatique, une augmentation de l'effet natriurétique des diurétiques du fait du décubitus, une moindre capacité enzymatique hépatique du fait du syndrome inflammatoire, un rôle inhibiteur enzymatique de certains antibiotiques comme les macrolides ou les quinolones ainsi qu'une potentialisation par la fièvre de l'effet sédatif des psychotropes.

On observe aussi chez le sujet âgé, une baisse de la quantité d'enzymes microsomiales au niveau du foie (enzymes des cytochromes P450 qui interviennent au niveau de la phase I de la métabolisation : l'oxydoréduction) ainsi qu'une baisse de leur activité. Une réduction de posologie sera donc nécessaire pour le diltiazem, la caféine, la théophylline métabolisés à ce niveau.

Les enzymes cytoplasmiques du foie intervenant au niveau de la phase II : phase de conjugaison des médicaments, ne sont quant à elles pas diminuées. L'ajustement posologique n'est donc pas nécessaire pour certains médicaments comme l'isoniazide ou le paracétamol.

Aujourd'hui, les médicaments sont mis sur le marché avec peu d'études incluant des sujets âgés. Les seules études effectuées sont réalisées sur un petit nombre de sujets « âgés » sains (dont l'âge est souvent inférieur à 80 ans) alors que la plupart des sujets âgés rencontrés en situation thérapeutique réelle sont polypathologiques et donc polymédicamentés.

3) Les modifications pharmacodynamiques

Il s'agit de modifications de la relation entre l'effet et la concentration du médicament au niveau tissulaire. Certaines modifications sont bien documentées telles que :

- une diminution des neurones cholinergiques au cours de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson et à un moindre degré du vieillissement optimal ainsi qu'une hypersensibilité cérébrale aux agents anticholinergiques (risque de confusion mentale) ;
- une diminution du nombre et de l'affinité des récepteurs β_1 -adrénergiques, notamment au niveau des lymphocytes circulants, associée à une résistance relative aux substances β -adrénergiques comme la terbutaline.

D'autres données sont plus contradictoires :

- une réduction de la sensibilité aux agents bêtabloquants ;
- une diminution des récepteurs α_2 -adrénergiques avec l'âge.

On observe la plupart du temps une hypersensibilité des sujets âgés aux benzodiazépines avec une somnolence, aux neuroleptiques avec le déclenchement de syndromes extrapyramidaux, aux antivitamines K avec parfois une résistance, aux digitaliques. La polymédication favorise des interactions au niveau des récepteurs périphériques dont certaines sont neutralisantes et d'autres potentialisantes.

Par exemple :

- l'emploi simultané de plusieurs médicaments déprimant la conduction myocardique (antihypertenseurs, anti-angineux, anti-arythmiques) ;
- l'association : diurétique/anti-inflammatoire non stéroïdien/inhibiteur de l'enzyme de conversion. Cette association est dangereuse deux à deux et la prise des trois ensemble amène volontiers à l'insuffisance rénale aiguë comme l'a souligné récemment l'AFSSAPS (45).

La iatrogénie médicamenteuse est liée à 4 facteurs principaux :

- la polymédication (dont l'automédication) ;
- les modifications pharmacologiques liées à l'avancée en âge ;
- le manque de coordination entre les différents prescripteurs ;
- les handicaps physiques ou psychosociaux.

B- Le sujet âgé : polypathologies et polymédication (5)

De plus en plus, le sujet âgé présente plusieurs pathologies et est traité par plusieurs médicaments. Après 65 ans, 60 % des ordonnances comprennent plus de trois médicaments et 10 % plus de dix. La polymédication associée aux modifications du métabolisme des médicaments, induites par le vieillissement mais aussi par les affections aiguës et chroniques, entraîne une augmentation de la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé. Le risque de défaut d'observance est ainsi majoré et est à l'origine d'échecs et d'escalades thérapeutiques.

La polymédication entraîne une majoration des coûts, directement par l'achat des médicaments et indirectement par des hospitalisations pour effet iatrogène ou des échecs de traitement par inobservance. La prise en charge médicamenteuse du sujet âgé doit systématiquement intégrer la recherche d'une pathologie iatrogénique, car de nombreux facteurs augmentent ce risque :

- le sexe féminin : bien que la répartition entre les sexes est de 2 femmes pour 1 homme après 65 ans, les études montrent une moindre consommation médicamenteuse chez l'homme ;
- la dénutrition par l'hypoalbuminémie et par la diminution des masses maigre et grasse ;
- les insuffisances rénale et/ou hépatique qui modifient la pharmacocinétique des médicaments ;
- la personnalité anxieuse du patient, fort demandeur de prescription et enclin à l'automédication ;
- le niveau de compréhension du traitement par le patient qui entraîne une mauvaise observance.

Cette iatrogénie peut être d'origine médicamenteuse ou non.

La iatrogénie non médicamenteuse est souvent liée à l'alitement, cause majeure. Cet alitement prolongé peut conduire à des syndromes d'immobilisation dont le syndrome de désadaptation psychomotrice ; seule une rééducation fonctionnelle intensive et précoce permet d'en enrayer l'évolution.

Mais l'alitement a d'autres conséquences (45) :

- cardio-vasculaires : hypotension orthostatique, désadaptation cardiovasculaire, complications thromboemboliques ;
- broncho-pulmonaires : encombrement bronchique, bronchopneumopathie ;
- locomotrices et musculaires : déminéralisation, enraidissement articulaire avec rétraction tendineuse, perte des réflexes posturaux (la reprise de la station debout et de la marche deviennent difficile) ;
- digestives : constipation, fécalome ;
- urinaires : rétention, infection ;
- neuro-psychologiques : agitation, anxiété, confusion, désafférentation, sensorielle, cognitive, affective, sociale, syndrome dépressif.

D'autre part la iatrogénie médicamenteuse peut entraîner chez le sujet âgé (45) :

- des chutes : les médicaments les plus incriminés sont les psychotropes du fait de l'altération de la vigilance ou d'une confusion mentale, ainsi que les anti-hypertenseurs ;
- des malaises, des syncopes : liés à l'administration de médicaments agissant sur le système cardiovasculaire. Ceux-ci sont souvent dus à : une hypotension orthostatique secondaire à une hypovolémie, un blocage de la réponse adrénargique à l'orthostatisme, une dépression de la réponse de l'arc baroréflexe, une vasodilatation artérielle et veineuse ;
il peut aussi s'agir d'un trouble de la conduction ou du rythme tel qu'une bradycardie ou des torsades de pointe ;
- une pathologie digestive : il peut s'agir de différents troubles fonctionnels : altération du goût des aliments, des nausées, une anorexie, une constipation, une diarrhée ou encore des entérocolopathies inflammatoires et douloureuses ;

- une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (par hypovolémie) ou organique ;
- une ou des anomalies de la numération formule sanguine ;
- des troubles neuropsychiques dont les troubles mnésiques, les troubles de la vigilance, les syndromes confusionnels, voire pseudo-déméntiels.

Les molécules en cause sont : les benzodiazépines, les antidépresseurs, les neuroleptiques, les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), les corticoïdes, les antihistaminiques H2, les opiacées, les antiparkinsoniens, les antihypertenseurs centraux, les quinolones, la théophylline ou les diurétiques entraînant une hyponatrémie ;

- les hypoglycémies favorisées par des objectifs glycémiques inadaptés ; l'utilisation des molécules à demi-vie longue ; une prise alimentaire irrégulière et certaines interactions médicamenteuses (sulfamides hypoglycémisants et AINS ou AVK anti-vitamines K) ;
- un risque hémorragique accru lié notamment au traitement anticoagulant ;
- des troubles hydro-électrolytiques : l'hyponatrémie liée à un traitement diurétique, l'hyper ou l'hypokaliémie.

Les effets iatrogéniques sont évitables dans la plupart des cas et 30 à 60% des effets indésirables sont prévisibles à condition de respecter certains principes de prescription chez le sujet âgé .

Dans un premier temps, il est indispensable de s'informer sur les antécédents, le mode de vie, les pathologies en cours du patient et de considérer le sujet dans sa globalité (15) :

- définir le degré de gravité potentielle de l'ensemble des maladies, pour déterminer la pathologie prioritaire à prendre en charge ;
- évaluer l'état somatique, notamment le poids, l'état nutritionnel et l'hydratation ;
- déterminer les attentes du malade : les priorités du patient ne sont pas toujours superposables à celles du médecin et négliger la demande du patient peut conduire à des erreurs d'observance ou à une automédication (antalgiques , anti-inflammatoires non stéroïdiens) ;
- définir les objectifs thérapeutiques à court et à moyen terme qui dépendent de la gravité de chaque pathologie et des attentes du malade, par exemple, lors d'une hypertension artérielle ou d'un diabète les objectifs tensionnels et/ou glycémiques doivent être adaptés à la comorbidité et à l'espérance de vie ;
- connaître la liste complète des médicaments consommés par le malade ;
- évaluer l'aptitude du malade à prendre seul ses médicaments et à assurer la surveillance de son traitement : la démence et l'isolement social rendent plus difficile un traitement par AVK ou insulinothérapie ;
- fixer la durée du traitement pour déterminer quand évaluer l'efficacité et la tolérance . Si un traitement antidiabétique ou anti-hypertenseur est souvent prolongé voire définitif, rares sont les cas où un neuroleptique prescrit pour une agitation doit être poursuivi « à vie » chez un dément.

Dans un second temps poser un diagnostic exact s'avère fondamental afin de prescrire un traitement étiologique et non symptomatique complémentaire :

- ne prescrire des médicaments, que s'ils sont nécessaires, après échec des traitements non médicamenteux par exemple ;
- privilégier le traitement des maladies curables avec des médicaments dont l'efficacité est connue et dont le rapport bénéfice/risque est le meilleur ;
- prescrire des médicaments à demi-vie brève, en prise unique quotidienne avec une marge thérapeutique large ;

- adapter la posologie en fonction de l'âge, de la fonction rénale et hépatique, de la concentration des protéines dans le sang et des autres médicaments ;
- expliquer la thérapeutique médicamenteuse au malade et à son entourage ;
- rechercher si un nouveau symptôme est en rapport avec un effet indésirable ;
- réévaluer régulièrement le traitement, les bénéfices qu'il apporte et s'il est toujours nécessaire (savoir « déprescrire » est aussi important que savoir prescrire) et vérifier que les informations initiales (somatiques, cognitives et médicamenteuses) n'ont pas changé.

La prévention du risque iatrogénique médicamenteux ne doit pas pour autant entraîner une sous utilisation des médicaments. Les médecins prenant en charge les malades doivent être informés du nouveau traitement de leur patient.

Compte tenu de la difficulté de la prise en charge médicamenteuse chez le sujet âgé, une connaissance des spécificités gériatriques est nécessaire et doit être sans cesse réactualisée sur la base des essais cliniques incluant des sujets âgés non sélectionnés, seule garante de progrès dans la qualité de vie de nos aînés.

II- Troubles du comportement dans le cadre des démences

A- les différents types de démences

1) La démence

Le nom démence provient du latin : « de » : hors de et « mens » : esprit.

La démence est une perturbation acquise et d'aggravation progressive des fonctions intellectuelles. Pendant plusieurs années la perte de mémoire est considérée comme le seul critère indispensable à son diagnostic. Elle touche divers secteurs des aptitudes mentales et provient d'un dysfonctionnement cérébral.

Plusieurs classifications des démences existent mais nous retiendrons celle qui tient compte de l'étiologie de la démence :

- les démences dégénératives :
 - la démence de type Alzheimer : première cause de démence ;
 - les démences fronto-temporales avec la maladie de Pick ;
 - les démences à corps de Lewy ;
 - la démence de la maladie de Parkinson ;
- les démences vasculaires : deuxième cause de démence après les causes dégénératives
 - la démence par infarctus multiples ;
 - la démence par infarctus unique ;
- les démences mixtes : avec une part vasculaire et une part dégénérative ;
- les démences curables : toxiques, métaboliques, endocriniennes, infectieuses, inflammatoires... ;
- les affections démentielles diverses : néoplasiques, inflammatoires, infectieuses...

2) Diagnostics des différentes démences

Les limites entre les différentes démences restent encore mal connues, et leur diagnostic reste difficile à établir.

Les démences dégénératives :

La maladie d'Alzheimer est une maladie propre à l'homme, non transmissible et qui aboutit inexorablement à un état de démence. L'ANAES en février 2000 la définit comme une affection neuro-dégénérative du système nerveux central caractérisée par :

- une détérioration durable et progressive des fonctions cognitives ;
- des lésions anatomopathologiques spécifiques : plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires ;

Elle conduit à la démence qui est une détérioration suffisamment sévère pour :

- retentir sur la vie quotidienne du malade ;
- s'accompagner d'une désorganisation de la personnalité.

Elle est caractérisée à un stade précoce par des troubles de la mémoire et un syndrome amnésique hippocampique (oubli à mesure avec incapacité d'apprentissage). Dès les premières plaintes mnésiques, un bilan des activités et comportements et un bilan neuropsychologique (mémoire, attention, praxie, langage...) sont réalisés. Le test de référence est le MMSE : Mini Mental Status Examination ; il met en évidence un déficit cognitif (16) .

La problématique réside dans le fait que :

- la certitude du diagnostic ne repose que sur l'examen post mortem du cerveau ;
- la maladie n'a pas de marqueur biologique ;
- les signes cliniques sont très variables d'un malade à l'autre.

Les démences fronto-temporales (18) :

Elles se définissent par l'existence de dégénérescences frontales et temporales non spécifiques, typiquement préséniles.

Le nom de maladie de Pick est réservé aux démences frontales avec corps et cellules de Pick.

Les démences fronto-temporales se différencient de la maladie d'Alzheimer par les troubles psycho-comportementaux.

Tableau 1 : Diagnostic différentiel entre démence de type Alzheimer et démence fronto-temporale (18)

Caractéristiques	Démence de type Alzheimer (DTA)	Démence de type frontal (DTF)
<u>Cliniques</u> - Modifications de la personnalité - Compétences sociales - Syndrome de klüver-Bucy - Troubles mnésiques - Fonctions exécutives - Troubles du langage - Troubles visuels et spatiaux	Désinvestissement Altération assez tardive Installation tardive Installation précoce Altération moins précoce que celle de la DTF Aphasie Installation précoce	Désinhibition ou apathie marquées Altération précoce Installation précoce Installation tardive Altération très précoce Stéréotypies ; mutisme terminal Installation tardive
<u>Neuroimagerie</u> - TDM et IRM cérébrales SPECT*	Atrophie généralisée Hypoperfusion temporale et pariétale postérieure	Atrophie prédominant dans les régions fronto-temporales Hypoperfusion temporale et frontale antérieure
<u>Anatomopathologie et neurochimie</u> - Macroscopie - Biochimie	Atrophie hémisphérique postérieure Atteinte marquée des neurones cholinergiques	Atrophie hémisphérique antérieure Altération moins spécifique des systèmes de neurotransmetteurs (système sérotoninergique ?)

* Voir liste des abréviations

Les troubles comportementaux de la démence fronto-temporale sont caractérisés par :

- un début insidieux et une progression lente ;
- une négligence physique précoce ;
- une négligence précoce des convenances sociales ;
- une désinhibition précoce des conduites ;
- une rigidité mentale et un manque de flexibilité ;
- une hyperoralité ;
- des conduites stéréotypées et persévératives ;
- une exploration non réfrénée des objets environnants (conduites d'utilisation) ;
- une distractibilité, une impulsivité et une persistance ;
- une perte précoce d'une provenance consciente de l'aspect pathologique de son propre fonctionnement mental.

Les symptômes affectifs sont caractérisés par :

- une dépression, une anxiété, une sentimentalité excessive, des idées fixes, des idées suicidaires et des idées délirantes précoces et éphémères ;
- une indifférence émotionnelle, une désaffection vis-à-vis de l'entourage, un manque d'empathie et de sympathie et une apathie ;
- une amimie (inertie, absence de spontanéité).

Les démences à corps de Lewy (16) (18)

Elles sont caractérisées par des inclusions d' α synucléine dans les neurones à dopamine de la substance noire, du locus caeruleus et des noyaux du tronc cérébral. Elle peut aussi comporter histologiquement des plaques séniles et des dégénérescences neuro-fibrillaires.

Ainsi les limites entre maladie d'Alzheimer et démence à corps de Lewy ne sont pas clairement définies et des formes de passages entre les deux affections existent vraisemblablement. Cette démence est précoce, elle touche des personnes d'environ 60 ans, et évolue en un an avec des hallucinations et des chutes dans un tableau fluctuant. Dans ce cadre, la prescription de neuroleptiques est contre indiquée car elle majore ces signes. Les démences à corps de Lewy ont également des limites floues avec les démences de la maladie de Parkinson.

Tableau 2 : Les critères diagnostiques cliniques de démence à corps de Lewy (18)

Les critères requis pour porter le diagnostic de démence à corps de Lewy associent :

- une démence définie par un déclin cognitif de sévérité suffisante pour interférer avec les activités sociales ou professionnelles.

Les troubles de mémoire, sévères ou persistants, ne surviennent pas nécessairement au stade précoce de la maladie, mais deviennent généralement évidents au cours de l'évolution. Des déficits portant sur les tests attentionnels, les habiletés sous-corticofrontales et les capacités visuo-spatiales peuvent être particulièrement marqués.

- au moins un des trois symptômes cardinaux suivants doit être présent pour porter le diagnostic de « démence à corps de Lewy possible », au moins deux pour porter le diagnostic de « démence à corps de Lewy probable » :

* une fluctuation marquée des performances cognitives et des habiletés fonctionnelles accompagnées de variations importantes de l'attention et de la vigilance ;

* des hallucinations visuelles récidivantes ;

* des symptômes parkinsoniens « spontanés » (bradykinésie, troubles de la marche, rigidité extrapyramidale).

- d'autres symptômes peuvent être en faveur de ce diagnostic (mais sont moins fréquents et moins spécifiques que les symptômes cardinaux)

* chutes répétées ;

* syncopes ;

* pertes de conscience brèves ;

* sensibilité importante aux neuroleptiques ;

* idées délirantes systématisées ;

* hallucinations autres que visuelles (auditives, tactiles).

- le diagnostic de démence à corps de Lewy est moins vraisemblable en présence :

* de pathologie vasculaire cérébrale évidente cliniquement ou en imagerie cérébrale ;

* d'une maladie somatique générale ou d'une autre pathologie cérébrale qui pourrait rendre compte du tableau à l'examen clinique ou d'après les investigations.

Les démences de la maladie de Parkinson (11) (18) :

La maladie de Parkinson résulte d'un déficit en dopamine au niveau cérébral lié à la perte progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire. L'âge moyen de début se situe entre 55 et 65 ans mais sa cause reste inconnue.

Trois signes sont caractéristiques de la maladie mais tous ne sont pas systématiquement présents lors de la symptomatologie initiale :

- le tremblement, qui consiste classiquement en des mouvements de flexion-extension des doigts contre le pouce (geste d'émietter du pain) ;
 - il est présent au repos, il disparaît lors du mouvement ;
 - il est lent ;
 - il touche les membres et parfois la mâchoire ;
- l'akinésie : difficulté à effectuer des mouvements volontaires qui sont lents et peu amples d'où la gêne entraînée à l'écriture ou pour les gestes répétitifs (se raser, se coiffer...) ;
- la rigidité : avec notamment une raideur à la marche.

On peut aussi observer certains troubles posturaux avec des troubles de la marche ou de l'équilibre prenant des aspects multiples :

- marche à petit pas ;
- difficulté à enclencher le pas ;
- blocage de la marche ;
- tendance à la rétropulsion avec chute ou festination (brutal emballement de la marche qui devient incontrôlable et peut être à l'origine de chutes).

La rigidité plastique au niveau des différentes articulations des membres et du rachis cervical cède par à-coups : c'est le phénomène de la « roue dentée ».

Les neuroleptiques empêchent la dopamine d'exercer son action par blocage des récepteurs dopaminergiques et entraînent les effets secondaires observés lors de leur administration qui sont identiques aux signes cliniques de la maladie de Parkinson.

Cette maladie dégénérative se caractérise par la présence de corps de Lewy dans les structures cérébrales sous corticales. Au cours de son évolution, cette neurodégénérescence à corps de Lewy progresse en direction du cortex, mais on ne peut affirmer de lien causal entre la maladie de Parkinson et les démences à corps de Lewy.

Les facteurs de risque clinique de l'évolution démentielle sont l'âge et la sévérité de la maladie de Parkinson. Le traitement de cette maladie est difficile car les antiparkinsoniens (anticholinergiques, agonistes dopaminergiques) ne sont pas compatibles avec la démence. Au long cours, ce traitement favorise le déficit cognitif mais aussi les hallucinations et les idées délirantes. En cas d'hallucinations ou de symptomatologie délirante, ces traitements sont réduits voire arrêtés dans l'ordre : anticholinergique, puis agoniste dopaminergique, puis L-Dopa. Dans ce cas, les neuroleptiques ne pourront donc pas être prescrits, alors que la démence touche plus de la moitié des patients affectés.

Tableau 3 : Comparaison des caractéristiques cliniques de la démence à corps de Lewy, de la démence liée à la maladie de Parkinson et de la démence de type Alzheimer (18)

	Démence de type Alzheimer	Démence à corps de Lewy	Démence liée à la maladie de Parkinson
- Premiers symptômes	démence	démence	maladie de Parkinson
- Age habituel de début des troubles	> 65 ans	> 65 ans	démence > 65 ans
- Sévérité des symptômes parkinsoniens	-	légers à modérés	sévères
- Type de démence	corticale	sous corticale	sous corticale
- Hallucinations	+/-	++	++
- Idées délirantes	++	++	++
- Réponse à la L-Dopa	-	+/-	++
- Réponse aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	++	++ (?)	?

Les démences vasculaires (18)

La démence vasculaire est la deuxième cause de démence après les causes dégénératives. Au départ, toute démence qui s'installait à la suite d'accidents vasculaires cérébraux, hémorragiques ou ischémiques étaient considérées comme des démences vasculaires. Les

connaissances ont évolué dans ce domaine et un tableau démentiel associé à des facteurs de risques vasculaires : hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie, cardiopathie emboligène, antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), ne doit plus être systématiquement associé à une démence vasculaire. Les démences vasculaires vraies ou exclusives demeurent rares. Il semble qu'elles touchent des sujets jeunes en hypertension artérielle grave. Dans un tiers des cas post-AVC, des troubles cognitifs témoignent d'une dégénérescence insidieuse sous-jacente. Il semble donc s'agir d'infarctus multilacunaires sous corticaux qui s'ajoutent à la neurodégénérescence.

Les critères diagnostiques de démence vasculaire ont été définis par des panels internationaux d'experts de manière précise.

Tableau 4 : Critères de démence vasculaire du DSM-IV (18)

A- Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1- une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations

nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;

2- une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :

a. aphasie ;

b. apraxie ;

c. agnosie ;

d. perturbation des fonctions exécutives.

B- Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C- Mise en évidence de signes et symptômes neurologiques focaux (par exemple exagération des réflexes ostéo-tendineux, signe de Babinski, paralysie pseudo-bulbaire, troubles de la marche, faiblesse d'une extrémité), ou bien mise en évidence par les examens paracliniques d'une pathologie cérébro-vasculaire (par exemple infarctus multiples concernant le cortex et la substance blanche sous-corticale), jugée liée étiologiquement avec la démence.

D- Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'une confusion mentale (delirium).

Pour parler de démence vasculaire, il faut mettre en évidence une relation entre le tableau de démence et la pathologie cérébro-vasculaire confirmée par l'imagerie. On observe chez ces déments, des symptômes psycho-comportementaux plus fréquents que pour les déments de type Alzheimer : agitation, apathie, comportements moteurs aberrants, ainsi que des symptômes dépressifs et des manifestations d'anxiété. Des hallucinations et des idées délirantes sont rapportées chez 40 % d'entre eux avec comme thèmes principaux : persécution, préjudice, jalousie, syndrome de Capgras (syndrome de l'illusion des sosies).

Le DSM IV distingue quatre sous-types de démences vasculaires selon les caractéristiques prédominantes du tableau clinique actuel :

- avec état confusionnel surajouté (« delirium » des anglo-saxons) ;
- avec idées délirantes ;
- avec humeur dépressive ;

- non compliquée.

B- La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer, en constante augmentation au sein de la population âgée, est la principale cause de démence. L'histoire naturelle de cette maladie est mal connue.

1) Epidémiologie (3) (33)

La maladie d'Alzheimer représente 50 à 60 % des démences et sa prévalence est estimée à environ 6 % chez les personnes âgées de plus de 65 ans, selon les auteurs et le DSM IV (28). Son incidence augmente avec l'âge pour atteindre plus de 20 % des personnes de plus de 80 ans dont 60 % vivent à domicile.

En France, en 1998, on compte 589 700 personnes démentes dont 400 500 atteintes de la maladie d'Alzheimer. D'autre part, on note 148 000 nouveaux cas de démences par an dont 100 000 pour la maladie d'Alzheimer. En 2010, on évalue à 800 000 le nombre de personnes démentes dont 600 000 malades d'Alzheimer (avec 41% de formes légères, 29% de formes modérées, 30% de formes sévères). En Pays de Loire, la Loire Atlantique est le département qui dénombre le plus de cas tout stade confondu (13). Dans la presse médicale, elle est appelée « la maladie du siècle » et constitue l'un des plus importants problèmes de santé publique des pays industrialisés, en raison de l'allongement de l'espérance de vie.

2) Physiopathologie (3)

La maladie d'Alzheimer se caractérise par une atrophie cérébrale et la présence de deux lésions décrites pour la première fois par Aloïs Alzheimer en 1907 : les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires.

L'atrophie cérébrale : elle se traduit par une perte de poids du cerveau et une réduction de sa taille.

Les plaques séniles : il s'agit de dépôts extraneuronaux qui peuvent être trouvés dans le cerveau des sujets âgés sains. Mais dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, la quantité de plaques séniles est importante et elles sont localisées dans l'hippocampe. Cette plaque contient une protéine anormale, insoluble et neurotoxique, la protéine bêta-amyloïde. Cette protéine est obtenue par clivage anormal d'une protéine physiologique, l'APP (précurseur de la protéine amyloïde). Le dépôt de cette protéine joue un rôle central dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.

Les dégénérescences neurofibrillaires : au niveau neuronal, la protéine tau forme des filaments et son agrégation anormale perturbe les flux axonaux. Ces altérations intraneuronales entraînent la mort du neurone avec une baisse quantitative des neurotransmetteurs. L'altération du système cholinergique a été mise en évidence et a conduit à la recherche de substituts thérapeutiques.

3) Les facteurs de risque (3) (38)

Les facteurs de risque sont nombreux et souvent encore controversés.

- Les facteurs certains :
 - l'âge : facteur de risque majeur et incontestable de cette maladie qui débute souvent

après 70 ans. Ce risque augmente de façon linéaire jusqu'à 85 ans puis semble décroître à partir de 90 ans ;

- le génotype de l'apolipoprotéine E : cette protéine transporte le cholestérol dans le sang et les tissus. Le gène codant pour l'apolipoprotéine E présente des mutations fréquentes d'où trois formes d'apo-E : E2, E3 et E4. La moitié des malades Alzheimer sont porteurs de l'apo-E4 sous forme homozygote. Les sujets porteurs de l'apo-E4, sous forme homozygote, ont donc un risque multiplié par 14 d'être atteint par la maladie alors que les sujets porteurs de l'apo-E4 sous forme hétérozygote ont un risque multiplié par 4.
- Les facteurs probables :
 - le sexe féminin : cette maladie est deux fois plus fréquente chez les femmes à partir de 75 ans. Cette prédisposition féminine perdure si on pondère ces chiffres en fonction de l'espérance de vie des femmes plus élevée que celle des hommes. La testostérone libre endogène pourrait protéger du risque de maladie d'Alzheimer ;
 - le niveau d'étude bas semble augmenter le risque . D'autre part, un malade atteint de la maladie d'Alzheimer dont le niveau d'étude est élevé est plus difficile à déceler. En effet, grâce à ses connaissances et à ses performances, ses résultats aux tests psychométriques sont influencés ;
 - les antécédents familiaux : cette maladie ne semble pas héréditaire mais un cas de démence chez un parent du premier degré multiplie par 2 le risque de maladie d'Alzheimer dans la descendance (ces formes familiales concernent moins de 5 % des cas et pourraient être liées à des mutations bien identifiées sur différents gènes) ;
 - la trisomie 21 : les patients trisomiques qui survivent après 40 ans développent fréquemment une maladie d'Alzheimer ;
 - des facteurs environnementaux sont décrits et discutés : un traumatisme crânien, un diabète de type 2, une maladie de Parkinson, un taux d'aluminium dans l'eau inférieur à 0,1 mg/l font partie des facteurs de risque ;
 - l'absence de vie active (plaisir, initiative, vie sociale) ;
 - une dépression : une étude menée par Devanand sur une population âgée de plus de 60 ans montre que l'humeur dépressive évaluée par l'échelle de dépression de Hamilton est associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer (risque relatif = 2) ;
 - l'hypertension artérielle : celle-ci doit être inférieure à 13/8 mm de Hg ;
 - l'alimentation : elle peut jouer un rôle important dans la prévention de cette maladie. Les substances antioxydantes apportées par les légumes (vitamine C, bêta-carotène...) et par le vin rouge, le poisson, les produits laitiers et les céréales riches en vitamines B9 et B12 pourraient protéger de la maladie.

4) Diagnostic (3)

Le diagnostic est clinique et reste difficile car les signes cliniques de cette maladie sont variés et différents d'un patient à un autre. Le diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer n'est possible que post mortem, quand les lésions cérébrales caractéristiques de la maladie

sont mises en évidence à l'autopsie. La difficulté à diagnostiquer cette maladie entraîne une sous-estimation de la population atteinte, d'autre part le diagnostic, lorsqu'il est fait, est souvent tardif. Une longue période pré-clinique peut durer de un à trois ans (avant l'apparition des premiers symptômes) et la précocité du diagnostic dépend de l'activité du malade et de la tolérance de son entourage. Son évolution est variable d'un malade à l'autre et non linéaire. L'intérêt d'un diagnostic précoce est essentiel car il existe aujourd'hui des traitements symptomatiques plus efficaces s'ils sont donnés tôt. Le diagnostic est fait sur un ensemble de critères cliniques, neuropsychologiques, biologiques et radiologiques.

Au stade démentiel, il existe des perturbations cognitives et non cognitives avec un retentissement sur les activités de la vie quotidienne. Les troubles sont d'abord cognitifs : troubles de la mémoire puis temporo-spatiaux, phasiques, praxiques, gnosiques, associés à une altération des fonctions exécutives et du jugement. L'importance des troubles cognitifs est directement liée au degré d'altération du système cholinergique (10). Les troubles non cognitifs ou troubles psychologiques et comportementaux sont le signe d'un début de démence et seront détaillés au titre suivant.

Les troubles cognitifs (33) :

- *les troubles de la mémoire : trouble cardinal*

On différencie deux types de mémoire :

- la mémoire primaire ou antérograde : c'est-à-dire la mémoire de travail qui est immédiate et courte (quelques minutes). Elle concerne les faits récents, est limitée dans ses capacités et touche les canaux verbaux et visuels ;

- la mémoire secondaire ou rétrograde qui comprend :

- la mémoire explicite :

- épisodique : autobiographique, événementielle (ensemble des souvenirs correspondant à des épisodes personnellement vécus ou à des informations apprises dans un contexte temporel et spatial précis) ;
- sémantique : acquisitions culturelles, langage et calcul ;

- la mémoire implicite :

- automatique, non consciente (subliminale) procédurale.

Ce trouble est plus souvent signalé par la famille que par le patient lui-même ce qui le distingue du trouble banal lié à l'âge ou de la plainte anxieuse. De plus, les conséquences dans la vie quotidienne sont plus marquées : achats répétés du même produit, oubli au fur et à mesure de ce qui est dit, difficultés d'orientation dans le temps et dans l'espace, difficultés à retrouver les noms des petits-enfants.

En premier lieu, la mémoire de travail (date des faits, double tâche) est atteinte profondément. Ensuite, la mémoire épisodique est touchée progressivement. Le patient ne se souvient pas des faits récents et au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, il ne se souvient pas des faits plus anciens. La mémoire sémantique est ensuite touchée à son tour (mémoire des mots, des connaissances générales, du calcul). Enfin, la mémoire procédurale et implicite est atteinte (l'apprentissage subliminal et les automatismes gestuels : ils ne savent plus comment faire

pour marcher, ils doivent penser à avancer le pied droit puis l'autre, pour ouvrir une porte ils doivent réapprendre à baisser la poignée de la porte).

- *Les troubles du langage ou aphasie :*

L'aphasie se caractérise par l'impossibilité de trouver ses mots. Au cours de l'évolution de la maladie, le langage oral du patient s'appauvrit, donne peu d'informations et le langage écrit devient difficile. Il utilise des périphrases et des mots tels que : truc, machin, chose...

Certains symptômes peuvent être observés : une écholalie (répétition automatique et immédiate de mots ou de phrases prononcés par autrui, notamment ceux prononcés en dernier), une palilalie (répétition involontaire, plusieurs fois de suite du même mot ou de la même phrase), des logoclonies (trouble de la parole constitué par la répétition d'une syllabe) et un mutisme progressif puis total (le patient ne communique plus du tout avec l'extérieur, il ne bouge pas et ne réagit pas ou peu aux stimuli en particulier nociceptifs).

- *Les troubles praxiques ou apraxie :*

Il s'agit de l'incapacité d'effectuer une activité gestuelle en l'absence de déficit moteur ou sensitif. Le sujet n'arrive plus à coordonner ses mouvements. Au début, l'apraxie est découverte par l'impossibilité du patient d'imiter des gestes abstraits des mains (ailes, anneau...).

Elle s'exprime tardivement dans l'évolution de la maladie :

- apraxie idéatoire (se servir d'objets usuels : rasoir, couverts...) ;
- apraxie idéomotrice (faire des gestes symboliques) ;
- apraxie réflexive (faire des gestes sans signification) ;
- apraxie constructive (difficulté à recopier un dessin géométrique : cube, losange, maison...) ;
- apraxie de l'habillage, de l'alimentation ;
- apraxie de la marche.

- *Les troubles gnosiques ou agnosie :*

Ils concernent la perception :

- agnosie visuelle : reconnaître des objets et des images ;
- prosopagnosie : reconnaître les visages (il ne reconnaît plus les personnes de son entourage, il ne se reconnaît plus dans un miroir) ;
- agnosie visuo-spatiale : reconnaître les lieux.

Lorsque le patient est atteint de troubles gnosiques, il ne sait même plus à quoi peut bien servir l'objet en question, alors que dans l'aphasie il le sait, mais il n'arrive pas à retrouver le nom de l'objet.

- *Les troubles du jugement :*

Le patient n'arrive plus à faire sa déclaration d'impôt, à résoudre un problème inattendu, à faire une valise ou à suivre une histoire élaborée. Il présente des troubles de la pensée abstraite :

- idée de morale (il fait moins la différence entre le bien et le mal) ;
- idée de valeurs (le comportement social, les biens) ;

- idée de concepts.

Pour évaluer les fonctions cognitives du patient, le médecin dispose de différents tests (3) (19) :

- le MMSE ou test de FOLSTEIN : test recommandé en France (annexe 1). Il permet d'évaluer rapidement en trente questions (soit 30 points) les fonctions supérieures du patient : mémoire, attention, calcul, langage et praxie. Toutefois, le score du MMS est très dépendant du niveau socio-éducatif et de nombreux patients atteints de la maladie d'Alzheimer à des stades débutants ou « prédémementiels » ont un MMS sub-normal (score supérieur à 24). Un score inférieur à 24 est considéré comme anormal.

Il n'y a pas de consensus professionnel concernant le choix des autres tests. Deux autres tests de réalisation simple sont couramment utilisés : le test de l'horloge et le test de fluence verbale :

- le test de l'horloge consiste à soumettre au patient le cadran d'une horloge où il doit indiquer les chiffres des heures. Ensuite, il doit placer la petite et la grande aiguille en fonction de l'heure qui lui est indiquée par le médecin. Ce test met ainsi en évidence l'altération des connaissances sémantiques (notamment pour la représentation symbolique de l'heure), des capacités exécutives comme l'emploi de stratégies (placement anticipé des points cardinaux du cadran), de la planification (dans le dessin de l'horloge) et du langage (altération du code numérique).



Figure 1 : Exemples de tests de l'horloge réalisés par des patients atteints de la maladie d'Alzheimer

- le test de fluence verbale : le patient doit citer pendant une minute tous les noms appartenant à une même classe (des noms d'animaux par exemple).

Il existe de nombreux autres tests :

- le test des cinq mots : le patient doit retenir et répéter les cinq mots (appartenant à cinq catégories sémantiques différentes : mimosa, abricot, éléphant, chemise, piano) que le médecin lui énonce. Ensuite on demande au sujet de dire quel est le nom de la fleur, du fruit... pour lui permettre de prendre conscience de la catégorie sémantique à laquelle appartient chaque mot. Cette épreuve permet de mettre en évidence un trouble mnésique débutant.

Ensuite le médecin évalue la perte d'autonomie dans certaines activités de la vie quotidienne. En France, c'est l'échelle IADL (3) (Instrumental Activities of Daily Living, annexe 2) qui est recommandée. Parmi les huit activités instrumentales incluses dans l'échelle, quatre items se sont avérés hautement corrélés aux fonctions cognitives évaluées par le MMS, indépendamment de l'âge, du sexe et du niveau d'études.

Neuf signaux d'alerte ont ainsi été définis :

- l'utilisation du téléphone :
 - incapacité à utiliser le téléphone de sa propre initiative ;
 - difficultés à rechercher un numéro de téléphone ;
 - incapacité à composer le numéro ;
- l'usage des moyens de transport :
 - incapacité à conduire sa voiture seul ;
 - incapacité à prendre seul les transports en commun ;
- la prise de médicaments :
 - incapacité à prendre seul ses médicaments (oubli des médicaments, des doses, des horaires) ;
- la gestion du budget quotidien :
 - incapacité à remplir soi-même un chèque ;
 - incapacité à régler une facture ;
 - besoin d'aide pour gérer son budget.

Cette échelle tient compte des déficits visuels, sociaux...(exemple : certaines personnes sont aveugles ou ne savent ni lire ni écrire).

Le score des quatre IADL s'avère très prédictif du risque de démence incidente un an plus tard.

L'examen clinique, selon les recommandations de l'ANAES, doit aussi apprécier l'état général, l'état cardiovasculaire et l'existence de déficits sensoriels ou moteurs (19) :

- ✓ appréciation de l'état général et notamment du poids du malade. En effet, dès les premiers stades de la maladie, une baisse de poids d'environ 3 kilos est observée en 6 mois et elle s'amplifie au cours de l'évolution de la maladie ;
- ✓ examen cardiovasculaire avec mesure de la pression artérielle, réalisation d'un électrocardiogramme et parfois un écho-doppler des vaisseaux supra-aortiques et de l'encéphale ;
- ✓ examen neurologique : celui-ci reste longtemps normal dans la maladie d'Alzheimer. Des signes neurologiques tels que les signes extrapyramidaux, les troubles de la verticalité du regard, les troubles de la posture et de la marche, les troubles sphinctériens... doivent orienter le diagnostic vers une autre cause de démence (vasculaire, à corps de Lewy, de type frontal) ;
- ✓ recherche des déficits sensoriels : ceux-ci augmentent souvent avec l'âge : diminution de l'audition, troubles visuels. Ces déficits sensoriels peuvent aussi mettre en évidence certains symptômes psycho-comportementaux et une altération des activités fonctionnelles de la vie quotidienne.

Des examens paracliniques doivent aussi être réalisés :

- ✓ un bilan neuropsychologique est effectué par des neuropsychologues spécialisés ;
- ✓ un bilan biologique permet de rechercher une cause éventuellement curable aux troubles cognitifs observés :
 - numération formule sanguine ;
 - hémogramme en seconde intention : anémie inflammatoire ou anémie macrocytaire par carence en vitamine B12 ou en folates ;
 - ionogramme : hyponatrémie ou hypocalcémie ;
 - glycémie : hypoglycémie ou diabète sucré ;

- dosage de la TSH : hypothyroïdie.

La recherche du génotype de l'apolipoprotéine E n'est pas recommandé comme test de dépistage. Des examens d'imagerie médicale restent controversés car ils peuvent permettre de mettre en évidence une autre cause de démence non décelée par les autres examens :

- un processus extensif intracrânien (tumeur, hématome...) ;
- un trouble de la circulation du liquide céphalorachidien (hydrocéphalie...) ;
- des lésions d'origine vasculaire (séquelles d'infarctus cérébral...).

L'IRM (imagerie par résonance magnétique) est privilégié par rapport au scanner.

En résumé, les critères internationaux de diagnostic sont répertoriés selon deux classifications, celle du DSM IV et celle du NINCDS/ADRDA :

Tableau 5 : Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer du DSM IV (recommandés par les auteurs de l' ANAES) (33)

<i>Installation conjointe :</i> - d'un trouble de la mémoire (apprentissage ou rappel de notions acquises) ; - et d'une atteinte d'au moins un autre secteur cognitif : aphasie, apraxie, agnosie, trouble des fonctions exécutives (stratégie, organisation, conceptualisation). <i>Ces déficits entraînent :</i> - une perturbation des activités de la vie quotidienne et du comportement social ; - un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur. <i>L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin continu.</i> <i>Ces déficits ne sont pas liés à :</i> - une pathologie cérébrale identifiable, nommément : accident vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hydrocéphalie, hématome sous-dural, tumeur cérébrale ; - une pathologie générale ou métabolique, nommément : hypothyroïdie, carence en folates, en vitamine PP ou B12, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH. <i>Ces déficits ne sont pas liés à un syndrome confusionnel.</i> <i>Les troubles ne correspondent pas plus à un état dépressif qu'à une schizophrénie.</i>
--

Tableau 6 : Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer du NINCDS/ADRDA (38), annexe 3

- syndrome démentiel établi sur les données cliniques et confirmé par les tests neuropsychologiques - déficits portant au moins sur deux fonctions cognitives - absence de troubles de la vigilance - détérioration progressive de la mémoire et des autres fonctions cognitives - début entre l'âge de 40 et 90 ans - absence de maladies systémique ou cérébrale qui pourraient rendre compte des troubles de la mémoire et de la cognition CONCLUSION : - maladie d'Alzheimer probable = tous les critères - maladie d'Alzheimer possible = au moins les trois premiers critères

L'annonce du diagnostic au malade est délicate puisque celui-ci reste incertain de son vivant. La durée d'évolution de la maladie est variable et les possibilités thérapeutiques sont limitées.

Mais tout malade a le droit de connaître la vérité pour pouvoir prendre des décisions concernant son traitement, et d'ailleurs le diagnostic est inscrit sur les boîtes de médicaments anticholinestérasiques. Ce diagnostic doit aussi être annoncé à la famille malgré l'obligation de secret médical car le patient perd ses capacités décisionnelles. La collaboration de l'entourage dans la stratégie thérapeutique est nécessaire. Ainsi si la famille est présente, il peut être envisagé que le patient soit gardé à son domicile jusqu'à un stade avancé de sa maladie. Des aides extérieures (aide ménagère, auxiliaire de vie, paramédicaux) peuvent aussi être mises en place si le malade ne peut plus accomplir certaines tâches domestiques. Lorsque le malade arrive à un stade avancé sévère de la maladie, l'institutionnalisation doit être envisagée. Cette décision est prise par la famille plus ou moins orientée par les conseils du médecin. Les troubles du comportement rendent parfois impossible le maintien à domicile : fugues, agitation, incontinence...

5) Le traitement des troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer (23)

Le premier médicament spécifique, la tacrine, est disponible en France en 1994. Il est le premier né de la classe pharmacologique utilisée dans la maladie d'Alzheimer : les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou anticholinestérasiques. Cette classe comprend aujourd'hui trois nouvelles molécules : le donépézil, la rivastigmine, la galantamine. En 2004, une nouvelle molécule, la mémantine dont le mécanisme d'action est différent, est commercialisée. Les retombées médicales de ce nouveau traitement ne sont pas encore connues.

Le traitement de la maladie d'Alzheimer est aujourd'hui symptomatique et a pour but de retarder l'évolution de la maladie d'où l'intérêt de le prescrire le plus précocement possible. Le traitement est prescrit au long cours et les posologies doivent être progressives. La prescription de ces médicaments doit être obligatoirement initiée de façon annuelle par des médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie ou qui possèdent le diplôme d'études complémentaires de gériatrie. Le renouvellement de ce traitement peut être fait par tout médecin.

Leur mécanisme d'action est simple puisqu'il repose sur un déficit cholinergique mis en évidence dans la maladie d'Alzheimer. La classe des anticholinestérasiques consiste donc à augmenter le taux d'acétylcholine en bloquant l'enzyme qui la dégrade : l'acétylcholinestérase. Quant à la mémantine, toute nouvelle molécule, elle agit comme antagoniste des récepteurs au NMDA (N-méthyl-D-aspartate). En effet dans la maladie d'Alzheimer, le glutamate (neurotoxique) se trouve en excès dans la fente synaptique et favorise l'entrée massive de calcium dans le neurone en se fixant sur les récepteurs au NMDA. La mémantine se fixe au niveau du canal cationique des récepteurs au NMDA et empêche ainsi l'entrée du calcium.

Le choix du traitement se porte sur les anticholinestérasiques pour les formes légères à modérément sévères, alors que la mémantine est utilisée pour les formes modérément sévères à sévères. Le choix du médicament est fonction du résultat au MMS. Parfois les deux traitements peuvent être prescrits conjointement.

Tableau 7 : Les médicaments de la maladie d'Alzheimer (23)

Dénomination Commune et spécialité	Présentations	Posologies	Effets indésirables	A retenir
Traitements des troubles cognitifs légers à modérément sévères (MMS compris entre 10 et 24)				
<i>tacrine</i> Cognex®	- Gélules à 10, 20, 30 et 40 mg	120 mg/jour en 4 prises entre les repas (ou au cours en cas de problèmes digestifs, pratiquement pas utilisé du fait du nombre de prises)	- toxicité hépatique avec élévation des transaminases - nausées, vomissements - diarrhées, anorexie, douleurs abdominales	- Posologie initiale : 40 mg/jour - Nombre de paliers posologiques : 2 - Posologie d'entretien atteinte au bout de trois mois
<i>donépézil</i> Aricept®	- Comprimés à 5 et 10 mg	10 mg/jour en 1 prise (le soir avant le coucher, les comprimés peuvent être écrasés)	- diarrhées - crampes musculaires - fatigue - nausées, vomissements - insomnie	- Posologie initiale : 5 mg/jour - Nombre de paliers posologiques : 1 - Posologie d'entretien atteinte au bout d'un mois
<i>rivastigmine</i> Exelon®	- Gélules à 1,5, 3, 4,5 et 6 mg - Solution buvable à 2 mg/ml (120ml)	12 mg/jour en 2 prises (matin et soir, au moment des repas)	- nausées, vomissements - diarrhées, anorexie - vertiges	- Posologie initiale : 3 mg/jour - Nombre de paliers posologiques : 3 - Posologie d'entretien atteinte au bout de 6 semaines

<i>galantamine</i> Reminyl®	- Comprimés à 4, 8 et 12 mg - Solution buvable à 4 mg/ml (100 ml)	16 à 24 mg/jour en 2 prises (matin et soir, de préférence avec le petit déjeuner et le dîner)	- nausées, vomissements - diarrhées, anorexie, douleurs abdominales - dyspepsie, perte de poids - fatigue - vertiges - céphalées - somnolence	- Posologie initiale : 8 mg/jour - Nombre de paliers posologiques : 2 - Posologie d'entretien atteinte au bout de 8 semaines
Traitement des troubles cognitifs modérément sévères à sévères (MMS compris entre 3 et 15)				
<i>mémantine</i> Ebixa®	- Comprimés à 10 mg - Solution buvable à 10 mg/g soit 0,5 mg par goutte	- 20 mg/jour en 2 prises (matin et après-midi) - prise pendant ou en dehors des repas	- hallucinations - confusions - vertiges - céphalées - fatigue	- Posologie initiale : 5 mg/jour - Nombre de paliers posologiques : 3 - Posologie d'entretien atteinte au bout de 3 semaines - Posologies à adapter si la clairance à la créatinine <60ml/min

Il y a quelques années, un vaccin a été mis sur le marché pour ralentir l'évolution des formes légères de la maladie d'Alzheimer. L'espoir est grand dans ce domaine mais ce vaccin a été retiré du marché du fait de la survenue d'encéphalites chez certains patients.

Pour ralentir l'évolution de ces troubles cognitifs, un traitement non pharmacologique peut aussi être envisagé.

Les différentes cibles de ce traitement sont :

- l'organisation du cadre de vie : logement, sécurité, objets usuels ;
- la correction des déficits primaires : langage (orthophonie), ateliers mémoires (photos, disques, chansons, sorties...), stimulation mnésique (psychoclinicien), rééducation et physiothérapie (kinésithérapie, ergothérapie) ;
- la correction des déficits neuro-sensoriels : vue, ouïe, pieds ;
- la mise en valeur de l'image de soi et de l'hédonisme : coiffure, maquillage, choix des vêtements.

L'espérance de vie dans les formes précoces de la maladie d'Alzheimer (avant 65 ans) est de 5 à 10 ans, alors qu'elle est de 10 à 15 ans dans les formes tardives (après 70 ans).

Les facteurs de mauvais pronostic sont :

- le sexe masculin ;
- l'institutionnalisation (30% de décès à 3 ans).

Dans la maladie d'Alzheimer, les causes les plus fréquentes de décès sont :

- les accidents vasculaires cérébraux ;
- les accidents cardio-vasculaires ;
- les traumatismes ;
- les infections broncho-pulmonaires (pneumopathie d'inhalation) ;
- la cachexie (trouble profond et affaiblissement de toutes les fonctions de nutrition qui entraîne une destruction des cellules nobles des tissus, et donc un ralentissement des phénomènes vitaux).

C- Prise en charge des troubles du comportement (23)

1) Différents troubles psychologiques et comportementaux de la démence

Le concept de démence sénile est évoqué dès 1838 par Esquirol (médecin) qui constate que celle-ci s'accompagne de troubles émotionnels (47).

En 1906, Aloïs Alzheimer associe aux troubles cognitifs des symptômes incluant paranoïa, idées délirantes de persécution, abus sexuel, hallucinations et cris (18).

Dans la démence de Pick décrite par Delay en 1957, on observe parmi les manifestations initiales un relâchement de l'affectivité et du sens moral pouvant durer de 2 à 5 ans (18).

D'autres signes sont mis en évidence tels que :

- modification de la personnalité ;
- troubles de l'humeur, de l'affectivité ou de la motivation mais ceux-ci sont considérés comme accessoires durant de nombreuses années.

Ces troubles rencontrés au cours de la démence sont regroupés, depuis la réunion de consensus de l'association internationale de psychogériatrie sous le terme de symptômes psychocomportementaux de la démence (SCPD).

L'expression « troubles du comportement » désigne l'ensemble des différentes manifestations comportementales aiguës ou chroniques qui ont comme caractéristique d'être hors des normes sociales établies, ce qui pose tout de suite le problème de normes. Le trouble du comportement, selon la définition la plus consensuelle et la plus large, est pathologique s'il est clairement en rupture avec le comportement antérieur et si son retentissement est responsable d'une impossibilité de mener à bien les tâches quotidiennes (42).

Au début de la maladie d'Alzheimer, le patient présente une apathie et une dépression. Au cours de l'évolution de la maladie, ces troubles de l'humeur s'accompagnent de troubles du comportement (manifestations typiques de la démence) qui sont des symptômes de distorsion de la perception, du contenu de la pensée, de l'humeur ou du comportement chez des patients présentant une démence. Ils sont fréquents, graves, apparaissent de façon progressive associés aux troubles cognitifs et altèrent la qualité de vie du malade. Ils entraînent l'épuisement des aidants, du personnel des institutions, des soignants et peuvent être à l'origine de maltraitance. Attention, ceux-ci sont probablement des signes d'alerte dans l'évolution, voire des signes de début d'une démence.

Ils surviennent dans un contexte spécifique lié au vieillissement :

- altérations sensorielles (vue, audition, goût) ;
 - favorisant hallucinations et délires, méfiance et irritabilité ;
 - conduisant à une agitation et à une agressivité ;
- altérations sociales (isolement, carence affective) ;
- augmentation du risque iatrogène : polypathologie, polymédication, interactions médicamenteuses ;

et dans un contexte personnel lié à l'individu :

- traits de caractères, pathologies psychiatriques ;
- histoire individuelle événementielle ;
- niveau d'activité et de compensation.

Les SCPD comprennent (19) :

- idées délirantes et troubles de l'identification ;
- hallucinations ;
- agitation, agressivité ;
- désinhibition/impulsivité ;
- apathie/indifférence ;
- manifestations dépressives/dysphorie ;
- anxiété ;
- troubles du sommeil et du rythme circadien ;
- troubles des conduites alimentaires ;
- troubles des conduites sexuelles ;
- exaltation de l'humeur/euphorie ;
- irritabilité/instabilité de l'humeur ;
- comportement moteur aberrant.

« L'agressivité du sujet âgé est pourchassée dans sa valeur adaptative : dans toute institution, l'individu qui émet un avis contraire et veut s'opposer à ce qui est communément admis, est considéré comme agressif et traité comme tel ». Jean Marie Léger

Les SCPD sont plus ou moins spécifiques d'un type de démence. Dans la démence de type Alzheimer, les symptômes les plus fréquents sont : l'apathie, la dépression, l'anxiété, l'agitation, les délires et les hallucinations. Ces SCPD peuvent être classés en fonction du type de troubles :

- les troubles affectifs et de l'humeur :
 - dépression, irritabilité, labilité émotionnelle (démences vasculaires) ;
 - retrait affectif, apathie, indifférence (démence d'Alzheimer) ;
- les troubles psychotiques :
 - idées délirantes : interprétatives (vol, préjudice, conviction erronée de lieu) hypocondriaques ; par exemple, ils ne savent plus où ils rangent leurs affaires et lorsqu'ils développent des idées délirantes, la croyance erronée la plus courante est qu'elles ont été volées ;
 - comportements délirants : solitude excessive avec agressivité, méfiance excessive ;
 - hallucinations : auditives, visuelles, olfactives ;
 - troubles de l'identification : syndrome de Capgras (le patient ne se reconnaît pas dans son miroir), syndrome de Fregoli (la même personne se cache dans tous les corps), autométamorphose ;
- les troubles du comportement :
 - agitation et agressivité : réaction inappropriée ou jugée comme telle, verbale, vocale ou motrice ;
 - cris : peur d'abandon, demande affective, douleur, globe urinaire, fécalome ;
 - déambulation et errance :
 - tasikinésie (tendance incoercible à la marche) ;
 - source de contention et d'institutionnalisation ;
 - syndrome de Godot ;
 - désinhibition : perte des convenances sociales, impulsivité ;
 - compulsions : verbales et gestuelles ;

- les troubles des fonctions élémentaires :
 - sommeil : inversion nyctémérale, hyperactivité la nuit (confusion entre le jour et la nuit) ;
 - alimentation : anorexie, gloutonnerie, pica ;
 - élimination : urination (ne sait plus comment faire pour uriner), incontinence (ne peut retenir ses urines), gâtisme, coprophagie.

Les échelles traitant des troubles du comportement sont nombreuses et l'évaluation comportementale au cours des démences est difficile car les outils utilisés chez l'adulte jeune ne sont pas souvent extrapolables au terrain gériatrique et à ce type de pathologies. Les principales échelles, les plus intéressantes, sont détaillées en annexe (annexe 4 à 7). L'échelle la plus adaptée paraît être l'échelle N.P.I. : Neuro Psychiatric Inventory, puisque développée pour évaluer les différents troubles du comportement chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (42).

2) Prise en charge de ces troubles

Pour améliorer la prise en charge de ces troubles, leur origine doit être déterminée avec précision.

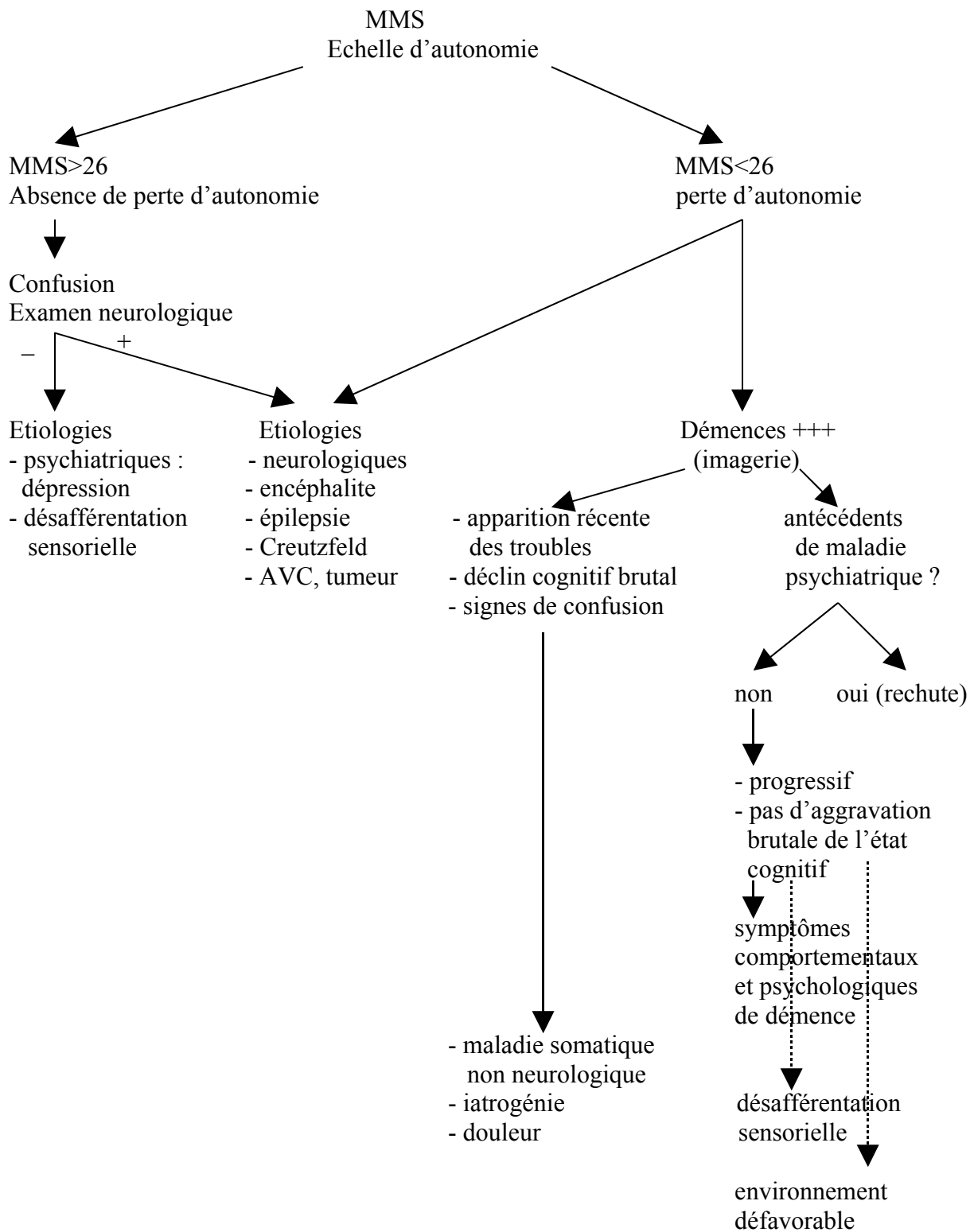


Figure 2 : Arbre décisionnel devant un trouble du comportement du sujet âgé
(MMS= Mini-Mental-State) (29) (30)

Cette prise en charge peut être pharmacologique ou non en fonction du stade de la maladie.

❖ La prise en charge non pharmacologique (23) :

Elle concerne les démences à un stade débutant à modéré et s'adresse à trois entités :

- le patient ;
- les aidants ;
- l'environnement.

Les principaux axes à favoriser sont :

- les approches comportementales pour interrompre ou réduire les activités ou les situations qui favorisent les SCPD (symptômes psychocomportementaux de la démence) ;
- la résolution des problèmes simples de la vie : nourrir, faire boire, gérer ses besoins, comprendre ses désirs, faire appel si besoin à des aides soignantes ou des infirmières pour les toilettes difficiles ;
- les stratégies pour augmenter l'orientation dans la réalité :
 - ✓ temporelle : respecter les rythmes de vie des patients, renforcer le rythme veille/sommeil normal, renforcer les indicateurs temporels, éviter les souvenirs sinistres ;
 - ✓ spatiale : signalétique dans la maison, plan, accompagnements, aménagement de l'environnement : sécurité, déambulation, couleur, bruit, luminosité ;
- les stratégies pour stimuler le patient, lutter contre l'apathie suivant le principe d'une stimulation externe sensorielle, motrice ou cognitive pour optimiser les capacités restantes : activités manuelles seul ou en groupe, gymnastique, « ateliers mémoire », éclairage intense ;
- les stratégies pour calmer le patient : musicothérapie, présence d'animaux domestiques, bains chauds ;
- une approche pour préserver le sentiment d'identité : techniques d'évocation du passé, préservation du rôle dans la famille, le groupe, maintien des repères ;
- la mise en place d'un bon réseau social : faire appel aux aides ménagères et aux auxiliaires de vie (stimulation, sorties, promenades, courses), aider et informer les aidants : relais avec l'antenne de l'association de famille, recourir aux accueils ou centres de jour et veiller à la bonne santé et au soutien de l'aidant. Les gardes à domicile et de nuit peuvent être précieuses lors du phénomène de coucher de soleil ou lors de troubles du sommeil ;
- une aide psychologique est parfois nécessaire : l'anxiété, les manifestations dépressives et l'irritabilité réactionnelle à la perte des moyens nécessitent une revalorisation de la personne à travers des entretiens et des activités positives.

Une protection des biens (sauvegarde de justice, curatelle, tutelle) peut être utile lors de désinhibition comportementale par exemple à l'origine de dépenses inconsidérées.

Des règles de base doivent être soumises à l'entourage. Lorsque l'entourage a reçu les informations sur la maladie, le médecin doit ensuite lui donner des explications sur les SCPD afin d'éviter les fausses interprétations et la culpabilité qui en découle, comme les reproches aux patients.

Les proches doivent toujours éviter la mise en échec du malade :

- ne lutter contre un délire que s'il a des conséquences néfastes pour le patient ou son entourage ;
- stimuler un patient apathique en évitant l'irritabilité ;
- rassurer un patient anxieux ;
- donner accès à une crise de déambulation sans danger...

❖ La prise en charge pharmacologique (23) :

Une étude a montré que le déficit cholinergique, mis en évidence dans la maladie d'Alzheimer, contribuait à augmenter le risque de SCPD (9). Les anticholinestérasiques sont donc actifs sur les troubles cognitifs, améliorent et diminuent les SCPD chez certains patients (l'apathie et les hallucinations visuelles sont les symptômes qui y répondent le mieux). Dans la plupart des cas un traitement spécifique des SCPD est indispensable.

Dans quels cas le recours au traitement pharmacologique est-il nécessaire ?

- en cas de troubles majeurs, pour permettre de passer un cap ;
- en cas de démence sévère, non accessible à un traitement comportemental.

Cette approche pharmacologique doit être associée aux mesures non pharmacologiques. Le traitement doit être instauré à doses très progressives, les plus faibles possibles et doit être réévalué régulièrement. L'arrêt du traitement doit se faire de manière progressive.

Ces SCPD sont accessibles aux psychotropes du fait de leur origine neurobiologique. Parmi les psychotropes, différentes classes de médicaments peuvent être prescrits et agissent sur des signes particuliers. Avant de choisir quelque molécule que ce soit, il est fondamental de faire un diagnostic précis des troubles, déterminer leur étiologie et évaluer leur retentissement sur la vie sociale du patient.

La stratégie thérapeutique est basée sur différentes conférences de consensus validées dans cette population, car peu d'études sont disponibles.

Tableau 8 : Traitement des troubles du comportement du sujet âgé (29) (34)

Molécules	Indication	Modalités d'emploi	Posologies courantes
Anticholinestérasiques - rivastigmine - donépézil - galantamine	Traitement curatif et préventif de la survenue de la maladie : - apathie - dépression - anxiété - labilité émotionnelle - perturbations émotionnelles - hallucinations	Traitement de fond des formes légères à modérées.	Posologies efficaces sur les troubles cognitifs
Mémantine	- apathie - agitation - hallucinations - déambulation - cris - agressivité	Traitement de fond des formes modérément sévères à sévères.	
Agents sérotoninergiques : ISRS, IRSNA ou antidépresseurs : y compris la trazodone	- symptômes dépressifs (miansérine, ISRS) - labilité émotionnelle (venlafaxine, IRSNA, viloxazine) - irritabilité - apathie - incontinence émotionnelle - troubles du sommeil - agressivité (citalopram, fluoxétine) - agitation - déambulation - cris (ISRS : citalopram, sertraline, paroxétine) - idées délirantes	Possible au long cours (en 2 ^{ème} intention), la trazodone est indiquée dans l'agitation des démences frontales. Chez les parkinsoniens, les ISRS risquent d'aggraver la maladie de Parkinson.	fluoxétine : 20 à 40 mg/j fluvoxamine : 50 à 150 mg/j citalopram : 10 à 30 mg/j sertraline : 20 à 50 mg/j trazodone : 70 à 300 mg/j

Anxiolytique : buspirone	- anxiété chronique - agressivité	Possible au long cours	15 à 60 mg/j
Antipsychotiques : neuroleptiques typiques et atypiques	- états psychotiques • idées délirantes : rispéridone, olanzapine, clozapine ; • hallucinations : olanzapine, tiapride - dépression - labilité émotionnelle - agressivité	Prescription limitée à 8-10 jours (selon l'AFSSAPS) car effet délétère sur les fonctions cognitives. Non recommandés dans la démence à corps de Lewy.	rispéridone : 0,5 à 2 mg/j olanzapine : 5 mg/j tiapride : débuter à 100 mg jusqu'à 300 mg
Hypnotiques - zopiclone - zolpidem	- troubles du sommeil		
Benzodiazépines - oxazepam - clorazepam	- anxiété - agitation - troubles du sommeil	Prescription de courte durée.	
Anticonvulsivants : - valproate de sodium	- agitation - état pseudomaniaque - hostilité - idées délirantes	Si agitation rebelle aux sérotoninergiques. A réévaluer fréquemment.	125 mg/j jusqu'à obtenir un taux sanguin de 50 à 60 ng/ml
Thymorégulateurs - carbamazépine	- anxiété - agitation - déambulation - cris - dépression - labilité émotionnelle - agressivité	Pas de données validées, Attention dose thérapeutique proche dose toxique.	100 mg/j jusqu'à obtenir un taux sanguin de 8 à 12 ng/ml
Electroconvulsivothérapie	- dépression - labilité émotionnelle		

PARTIE II :

LES NEUROLEPTIQUES

Cette seconde partie propose une synthèse des connaissances sur les neuroleptiques ou antipsychotiques, terme qui met l'accent sur l'objectif principal de ces médicaments : la réduction des manifestations psychotiques aiguës et chroniques. Nombreux points sont détaillés, en particulier : la classification, les mécanismes d'action, les indications, les effets indésirables....

I- DEFINITION

En 1957, Delay et Deniker définissent les neuroleptiques selon cinq critères psychobiologiques fondamentaux (40) réunissant des observations cliniques et l'observation des effets secondaires, essentiellement neurologiques. Des hypothèses d'action sont ainsi émises (figure 3) (27) :

- la création d'un état d'indifférence psychomotrice ;
- l'efficacité sur les états d'excitation et d'agitation ;
- la réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques ;
- la production de syndromes extrapyramidaux et végétatifs ;
- l'action sous-corticale dominante.

Création d'un état d'indifférence psychomotrice

- hypersomnie réversible par stimuli banals ;
- diminution de l'initiative motrice ;
- inhibition des réflexes conditionnés et de l'apprentissage ;
- tendance à la catalepsie ;
- rareté et lenteur des gestes ;
- hypo ou amimie ;
- indifférence psychique, neutralité émotionnelle.

Efficacité sur l'excitation et l'agitation

- sédation des états maniaques ;
- sédation de l'agitation psychotique ;
- efficacité sur l'agressivité et l'impulsivité.

Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques

- action anti-hallucinatoire ;
- action anti-délirante ;
- action anti-confusionnelle ;
- action désinhibitrice ou stimulante.

Production de syndromes extrapyramidaux et végétatifs

- modification des régulations thermiques, du pouls, des sécrétions
- du métabolisme (hypersalivation), de la tension artérielle (hypotension artérielle) ;
- troubles dyskinétiques, tremblements ;
 - akinésie ou hyperkinésie ;
 - hypertonie : rigidité extrapyramidale ;
 - action anti-émétique ;
 - constipation, sécheresse des muqueuses (hyposialorrhée).

Effets dominants sur les structures cérébrales sous-corticales (d'où les effets secondaires précédents)

- participation à l'efficacité de l'action antipsychotique et à l'apparition d'effets secondaires.

Figure 3 : Les critères de définition des neuroleptiques (40)

Ces critères sont séparés en deux catégories selon le délai d'apparition et la durée des effets psychiques (27) (40) :

- les effets précoces :
 - action sédatrice ;
 - action anti-maniaque, action anti-agressive ;
 - action anti-psychotique dans les épisodes aigus ;
 - action désinhibitrice ;
- les effets prolongés :
 - diminution de l'activité délirante ;
 - diminution de la réaction affective au délire ;
 - maintien de l'activité désinhibitrice.

Aujourd'hui, les effets thérapeutiques sont différenciés des effets neurologiques des neuroleptiques, permettant ainsi la découverte de nouvelles molécules appelées « neuroleptiques atypiques ». Ces dernières ont un effet antipsychotique puissant et présentent à un degré variable certaines caractéristiques de la définition de Delay et Deniker. Ainsi des effets indésirables identiques peuvent se manifester. Leur intensité est cependant variable selon le patient, la posologie et le médicament.

II- CLASSIFICATION CHIMIQUE (14) (20) (22) (48)

Les trois grandes classes de molécules parmi les neuroleptiques sont :

- les phénothiazines ;
- les butyrophénones ;
- les benzamides.

Les classes de neuroleptiques proches des phénothiazines sont les thioxanthènes, les dibenzodiazépines et les dibenzo-oxazépines. D'autre part, la classe des benzisoxazoles et l'aripiprazole sont plus éloignés des autres classes.

A- Les phénothiazines

Elles résultent de la fusion de trois cycles dont deux noyaux aromatiques et un noyau central thiazine. Le noyau central thiazine est substitué en 10 par une chaîne dialkylaminoalkyle à 3 carbones (sinon perte de l'activité neuroleptique à 4 carbones) et en 2 par un substituant qui interagit avec la chaîne latérale et conditionne ainsi l'intensité de l'effet neuroleptique.

La nature de l'amine de la chaîne terminale permet de différencier 3 groupes de phénothiazines :

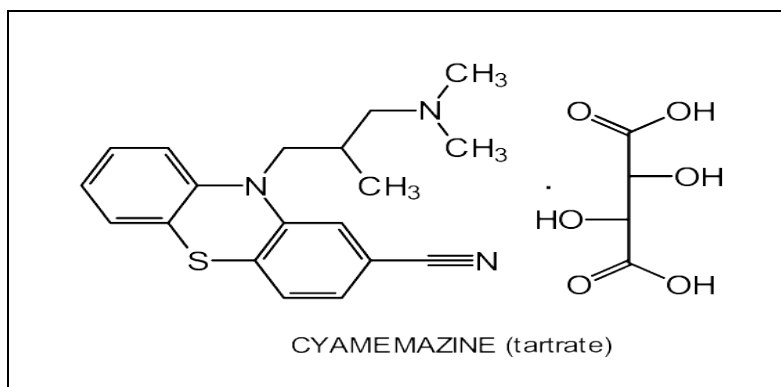


Figure 4 : Formule d'un neuroleptique phénothiazine : la cyamémazine

- les phénothiazines aliphatiques :

alimémazine : THERALENE®
chlorpromazine : LARGACTIL®
lévomépromazine : NOZINAN®
cyamémazine : TERCIAN®

- les phénothiazines pipéridinées :

propériciazine : NEULEPTIL®
thioridazine : MELLERIL®

- les phénothiazines pipérazinées :

fluphénazine : MODITEN® (à action prolongée ou non), MODECATE®
pipotiazine : PIPORTIL®
thiopropérazine : MAJEPTIL®
perphénazine : TRILIFAN retard®
trifluopérazine : TERFLUZINE®

B- Les thioxanthènes

zuclopenthixol : CLOPIXOL® (action prolongée ou semi-prolongée)

flupentixol : FLUANXOL®

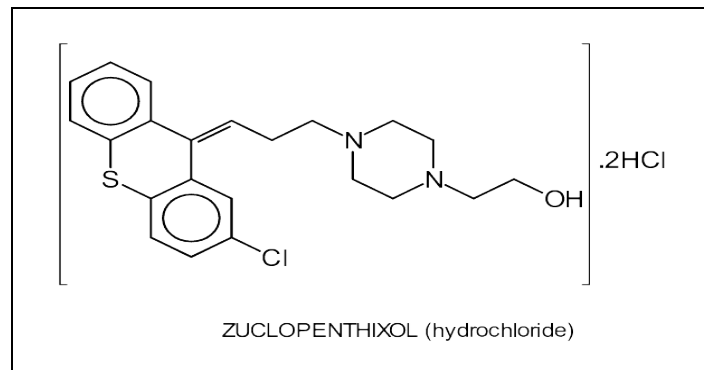


Figure 5 : Formule d'un neuroleptique thioxanthène : le zuclopenthixol

C- Les butyrophénones

Ces molécules ont une structure 4-amino-parafluorobutyrophénone : le noyau aromatique comporte une chaîne butyle avec une cétone, ainsi qu'une chaîne aminée cyclique en 4 de la chaîne butyle.

Les butyrophénones forment trois groupes :

- les butyrophénones pipéridinées

halopéridol : HALDOL® ou HALDOL faible® ou HALDOL decanoas®

dropéridol : DROLEPTAN®

pipampérone : DIPIPERON®

triflupéridol : TRIPERIDOL®

- le penfluridol : molécule apparentée SEMAP®
- le pimozide : ORAP® proche des butyrophénones

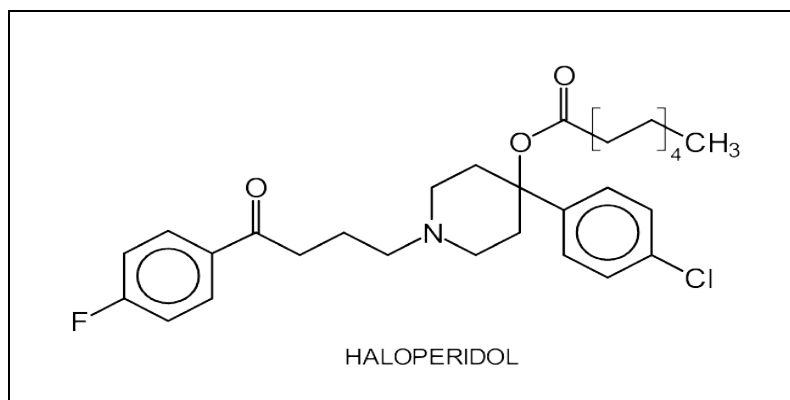


Figure 6 : Formule d'un neuroleptique butyrophénone : l'halopéridol

D- Les benzamides ou orthopramides substituées (par un groupement methoxy)

sulpiride : DOGMATIL®, SYNEDIL®

amisulpride : SOLIAN®

tiapride : TIAPRIDAL®, EQUILIUM®, CLEMENTAL® (le tiapride a une AMM spécifique pour l'agitation chez le sujet âgé).

sultopride : BARNETIL® (réservé à l'usage hospitalier)

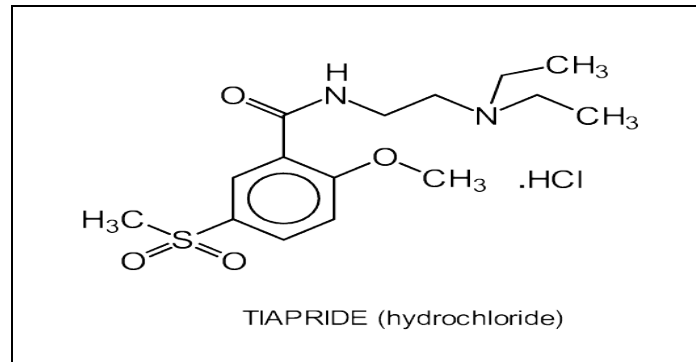


Figure 7 : Formule d'un neuroleptique benzamide : le tiapride

E- Les benzisoxazoles

Le seul représentant est le rispéridone RISPERDAL® dont la structure est proche de celle des butyrophénones. Cette spécialité est commercialisée sous forme de RISPERDALCONSTA™ LP® injectable.

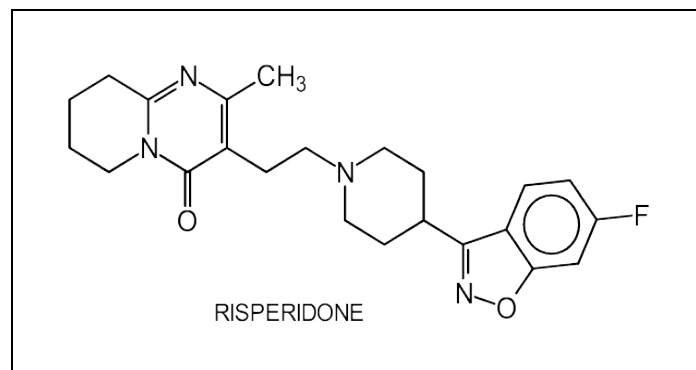


Figure 8 : Formule de la rispéridone

Cette molécule est très utilisée chez la personne âgée car de nombreuses études ont montré son efficacité dans les troubles du comportement chez le sujet âgé.

F- Les dibenzodiazépines

olanzapine : ZYPREXA®

clozapine : LEPONEX®

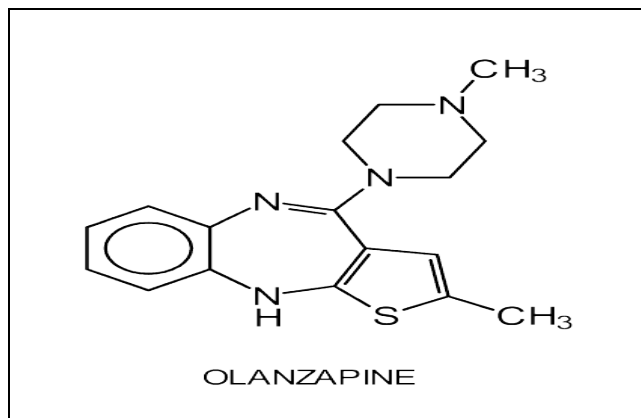


Figure 9 : Formule d'un neuroleptique dibenzodiazépine : l'olanzapine

G- Les dibenzo-oxazépines

loxapine : LOXAPAC®

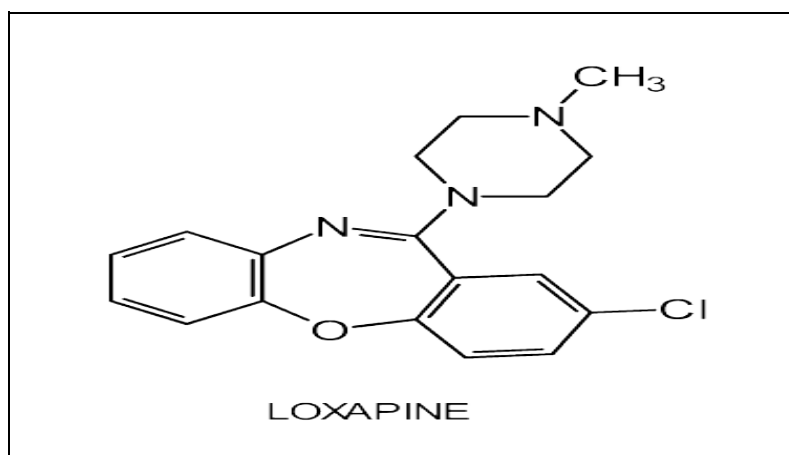


Figure 10 : Formule de la loxapine

H- L'aripiprazole : ABILIFY®

L'aripiprazole a reçu un avis favorable à l'enregistrement dans le traitement de la schizophrénie par le comité européen des spécialités pharmaceutiques (CSP). L'aripiprazole n'est pas indiqué dans le traitement des troubles psychotiques et/ou de troubles du comportement associés à la démence et son utilisation est déconseillée dans ce groupe particulier de patients. En effet, des accidents cérébrovasculaires ont été rapportés lors d'essais cliniques chez les patients traités par aripiprazole pour des troubles psychotiques associés à la maladie d'Alzheimer (âge moyen 84 ans) (46).



Figure 11 : Formule de l'aripiprazole

III- CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE (27)

Au niveau pharmacologique, les neuroleptiques typiques ou classiques se distinguent des neuroleptiques atypiques ou antipsychotiques, en raison de leurs différences d'action et donc d'effets, mais aussi de la différence de prévalence de leurs effets indésirables neurologiques (moindre avec les neuroleptiques atypiques). Ceci explique l'utilisation importante des neuroleptiques atypiques chez la personne âgée.

A– Les neuroleptiques typiques ou conventionnels (50)

Les neuroleptiques typiques ont tous le même mécanisme d'action (blocage des récepteurs dopaminergiques entre autre) ainsi que les mêmes effets latéraux neurologiques. Ils sont classés en fonction de leurs effets cliniques et il existe aujourd'hui sept classifications différentes. Au sein de ces dernières, le modèle proposé par Deniker et Ginestet nous sert de base pour une description intégrée de leurs effets. Celle-ci intègre une notion d'axe en conservant les groupes d'effets. Les neuroleptiques s'ordonnent suivant un axe sédatif --> désinhibiteur, les molécules les plus intéressantes occupant une position médiane : d'où leur nom de neuroleptiques polyvalents.

La triade thérapeutique est basée sur cette classification :

- action sédatif ;
- action antiproductive ;
- action désinhibitrice.

1) Les neuroleptiques sédatifs (action sédatif)

Ils ont une action apaisante sur l'agitation et l'excitation maniaque. Cette action sédatif est responsable de l'extension des indications des neuroleptiques à des pathologies autres que psychotiques. Lorsque le traitement se prolonge, cet effet tend à la création d'un état d'indifférence psychomotrice (akinésie, rareté et lenteur des mouvements, indifférence psychique, baisse de l'initiative, neutralité émotionnelle et affective, réduction de l'impulsivité et de l'agressivité).

Tous les neuroleptiques à fortes doses développent une action sédatif d'intensité variable. L'action sédatif dominante concerne la lévomépromazine, la cyamémazine, le sultopride, le tiapride et la pipamperone.

2) Les neuroleptiques anti-productifs (action réductrice)

Les neuroleptiques qui possèdent cette capacité de façon significative sont dits incisifs. Une réduction plus importante des délires et des hallucinations est observée. Ces neuroleptiques sont plus efficaces sur les idées délirantes et les hallucinations d'apparition récente. L'halopéridol est le neuroleptique de référence en matière d'effet antiproductif.

3) Les neuroleptiques anti-déficitaires (action désinhibitrice)

Les neuroleptiques ont alors une action antidéficitaire sur l'autisme, le déficit intellectuel, l'apragmatisme et l'inertie. Mais ils entraînent surtout des syndromes extrapyramidaux excito-moteurs. L'effet désinhibiteur est obtenu avec de faibles doses de neuroleptiques polyvalents (phénothiazines pipéridinées et pipérazinées) et surtout avec les molécules de la classe des benzamides (amisulpride SOLIAN® et sulpiride DOGMATIL®).



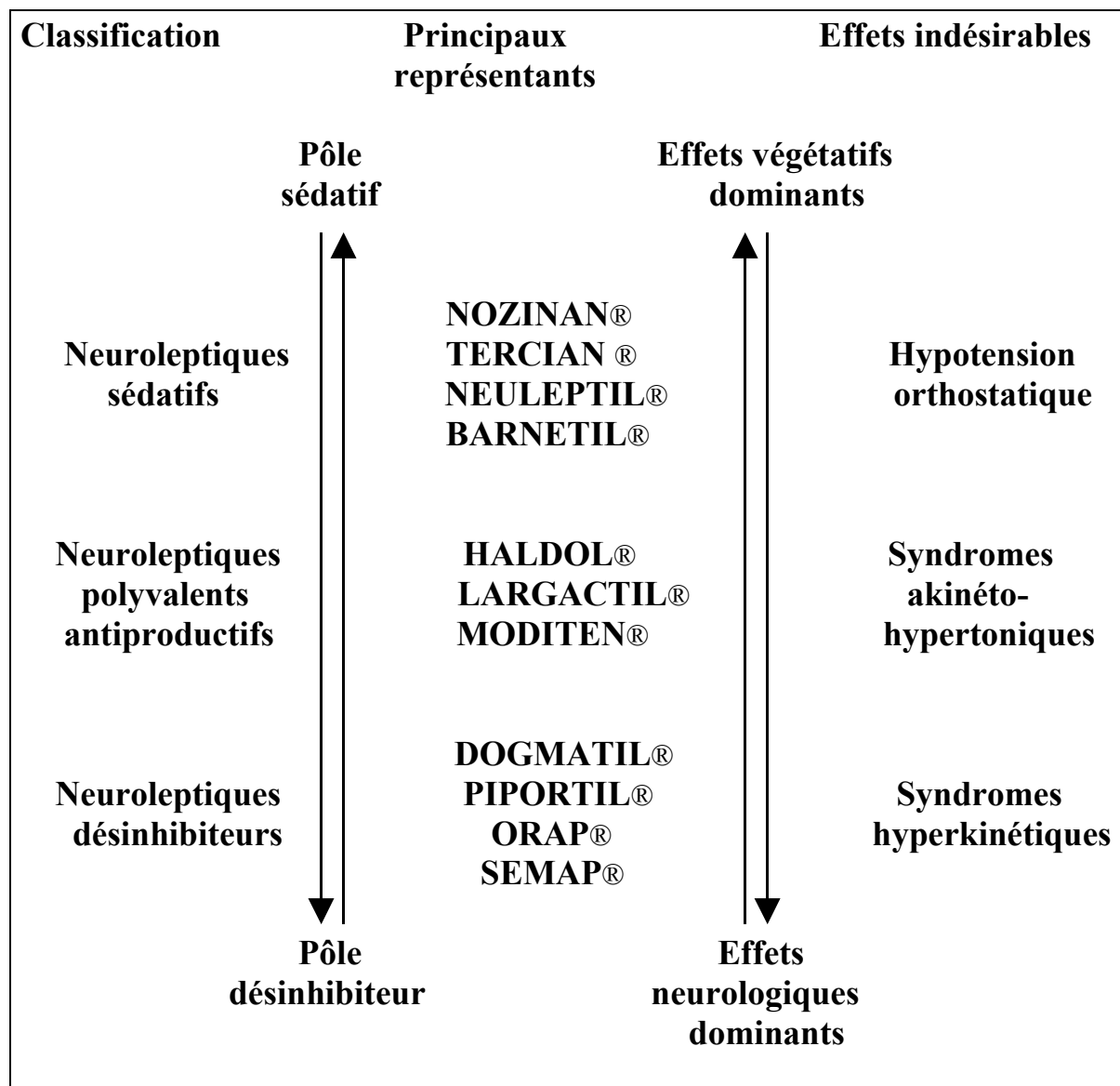


Figure 12 : Classification des neuroleptiques en fonction des pôles sédatifs et désinhibiteurs (d'après Deniker, Ginestet) (40)

B– Les neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques

1) Définition

Ils apparaissent en 1980 avec la clozapine dont le maniement reste difficile. De nos jours, la prescription des neuroleptiques atypiques chez le sujet âgé est en constante augmentation et cela grâce à un meilleur rapport efficacité/tolérance, une action plus globale sur les symptômes productifs et négatifs non dose dépendante, sur les dysfonctionnements cognitifs : les symptômes thymiques et les états suicidaires (41). Les bénéfices de ces molécules sont dus à la moindre incidence des effets indésirables et à une action plus spécifique (21).

La rispéridone et l'olanzapine sont utilisés en première intention et agissent à une même dose sur l'ensemble des symptômes psychiques.

2) La rispéridone RISPERDAL® (1990)

La rispéridone est un neuroleptique atypique à faible dose, mais dont l'activité apparaît plus conventionnelle à doses élevées. La tolérance extrapyramidale est bonne, l'akinésie étant la seule manifestation parkinsonnienne qui apparaît le plus souvent. Ces effets neurologiques sont doses-dépendants car leur incidence augmente avec la posologie. Une hyperprolactinémie est aussi observée. Ce neuroleptique est utilisé dans le traitement des psychoses aiguës ou chroniques ; il est actif sur les symptômes positifs et négatifs et permet une amélioration des fonctions cognitives dans d'autres pathologies comme la maladie d'Alzheimer. Il est prescrit dans la schizophrénie, chez les sujets âgés psychotiques, ou bien encore dans l'agitation et les troubles du comportement de la démence (AMM sollicitée) (39). Il diminue moins l'activité motrice et entraîne moins de catalepsie que les autres neuroleptiques.

Son action pharmacologique associe une action inhibitrice des récepteurs D2 et 5HT2 avec une affinité beaucoup plus importante pour les récepteurs 5HT2A d'où l'effet antidéficitaire observé (37) (cf. mécanisme d'action). Comme les autres neuroleptiques, la rispéridone entraîne des effets latéraux, explicables par son mécanisme d'action :

- affinité pour les récepteurs $\alpha 1$ adrénergiques : risque d'hypotension orthostatique (instauration du traitement à posologie progressive) (24) ;
- affinité pour les récepteurs $\alpha 2$ adrénergiques : action antidépressive ;
- liaison aux récepteurs histaminergiques H1 : à un moindre degré action sédatif ;
- pas d'action sur les récepteurs cholinergiques.

L'instauration du traitement par rispéridone se fait à posologie croissante (45) (dose maximale de 10 mg/j). Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique, la posologie est de 2 à 4 mg/j en traitement de fond. L'efficacité des traitements de longue durée (plusieurs années) de rispéridone n'a pas encore été démontrée.

3) L'olanzapine ZYPREXA® (1990) (prescription initiale hospitalière)

L'olanzapine est un neuroleptique qualifié d'atypique car il ne provoque pas d'effets extrapyramidaux quelle que soit sa dose. Son indication majeure est la schizophrénie et la dépression associée et est donc peu utilisé chez la personne âgée.

Son action pharmacologique associe une action inhibitrice des récepteurs sérotoninergiques (5HT2, 5HT3 et 5HT6), dopaminergiques (D1, D2, D3 et D4) et muscariniques avec une affinité beaucoup plus importante pour les récepteurs 5HT2 (cf. mécanisme d'action). Comme les autres neuroleptiques, l'olanzapine entraîne des effets latéraux, explicables par son mécanisme d'action :

- affinité pour les récepteurs $\alpha 1$ adrénergiques : risque d'hypotension orthostatique ;
- blocage des récepteurs histaminergiques H1 : à un moindre degré action sédatif.

Elle est efficace à court terme comme à long terme. Ces effets secondaires les plus importants sont la sédation, l'hypotension orthostatique et la prise de poids.

4) La clozapine LEPONEX® (39) (40)

Cet antipsychotique atypique est utilisé en dernière intention, si les autres neuroleptiques s'avèrent inefficaces ou entraînent des effets secondaires importants, du fait du risque majeur

d'agranulocytose et de neutropénie. Cette molécule est efficace pour réduire la violence et l'agressivité de certains patients difficiles.

Au niveau pharmacologique, cette molécule a une action inhibitrice sur de nombreux récepteurs :

- sérotoninergiques : 5HT₂, 5HT₃, 5HT₆ et 5HT₇
- muscariniques : M₁
- histaminergiques : H₁
- adrénergiques : α_1 et α_2

La tolérance extrapyramidale est bonne ainsi que pour les dyskinésies tardives (sans hyperprolactinémie).

5) Cas particuliers

* La loxapine : LOXAPAC®

Au niveau pharmacologique, cette molécule a une action inhibitrice sur de nombreux récepteurs :

- dopaminergiques : D₁, D₂ et D₃
- sérotoninergiques : 5HT₂

d'où son action anti-agressive et anti-hallucinatoire.

Comme les autres neuroleptiques, la loxapine entraîne des effets latéraux, explicables par son mécanisme d'action :

- liaison aux récepteurs histaminergiques H₁ : d'où son action sédatrice ;
- affinité pour les récepteurs α_1 adrénergiques : risque d'hypotension orthostatique

Cette molécule est classée à part car elle ne possède pas les caractéristiques des neuroleptiques atypiques du fait des effets indésirables neurologiques (parkinsonisme et akathisie) qu'elle entraîne (7).

* L'amisulpride SOLIAN®

Au niveau pharmacologique, il a une action inhibitrice sur les récepteurs D₂ et D₃ et est sans action au niveau des récepteurs sérotoninergiques (peu de syndrome extrapyramidal). Certains auteurs le classent dans les neuroleptiques atypiques (37), car il agit à la fois sur les symptômes positifs et les symptômes négatifs de la schizophrénie (35).

L'amisulpride est aussi appelé neuroleptique bipolaire car sa dose conditionne son activité (37) :

- à faible dose, il traite les formes déficitaires des psychoses (il entraîne une inhibition des récepteurs présynaptiques dopaminergiques)
- à forte dose (> à 400 mg/j), il traite les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

* L'ariprazole ABILIFY® : le plus récent des antipsychotiques atypiques (52)

L'efficacité de l'ariprazole dans la schizophrénie peut être dû à l'association de son activité agoniste partiel sur le récepteur dopaminergique D₂ et sérotoninergique 5HT_{1A} et de son

activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5HT_{2A}. Les nouveaux antipsychotiques sont efficaces pour les symptômes productifs et déficitaires, mais aussi sur le traitement de l'humeur, sur les fonctions cognitives et sur la qualité de vie des patients.

IV- MECANISME D'ACTION

Les mécanismes physiopathologiques des psychoses sont encore mal connus. Elles seraient liées à une hyperactivité localisée des neurotransmetteurs : dopamine et sérotonine. D'ailleurs, tous les neuroleptiques ont en commun un effet de blocage des récepteurs dopaminergiques et sont actifs sur le système nerveux central. Le mécanisme d'action des neuroleptiques n'est pas maîtrisé aujourd'hui car ils ont des effets synaptiques divers. Les effets thérapeutiques pourraient être la conséquence de l'intrication des actions sur les différents systèmes de neuromédiation, impliquant notamment les systèmes dopaminergique et sérotoninergique.

A- Les voies dopaminergiques (39)

La dopamine est un neuromédiateur provenant du métabolisme de la L-tyrosine, acide aminé transformé en L-dopa sous l'action d'une enzyme limitante, la tyrosine hydroxylase. La L-dopa est ensuite décarboxylée en dopamine par la dopa décarboxylase. Le catabolisme de la dopamine fait intervenir les monoamines oxydases (MAO) de type B principalement, et la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT). La dopamine est également captée par un transporteur spécifique saturable.

Au niveau cérébral, la dopamine est retrouvée dans certains neurones. Ces neurones dopaminergiques projettent selon quatre grandes voies :

- la voie nigrostriée ;
- la voie mésolimbique ;
- la voie mésocorticale ;
- la voie tubéro-infundibulaire.

1) La voie nigrostriée

La voie nigrostriée fait partie du système nerveux extrapyramidal et est responsable du contrôle de la motricité. Elle est composée de neurones issus de la substance noire du tronc cérébral, qui se dirigent vers les ganglions de la base et le striatum (21).

Un déficit dopaminergique à ce niveau provoque des troubles moteurs extrapyramidaux, comme la maladie de Parkinson. Un déficit en dopamine au niveau des ganglions de la base induit une akathisie et une dystonie. La stimulation des récepteurs D2 portés par ces neurones entraîne une hyperactivité dopaminergique et donc une dépression de la voie cholinergique car la dopamine inhibe la libération d'acétylcholine, ce qui provoque des mouvements hyperkinétiques comme une chorée, des dyskinésies ou des tics.

2) La voie mésolimbique

La voie mésolimbique ou mésocorticolimbique est composée de fibres issues de l'aire tegmentale ventrale qui se dirigent vers les terminaisons axonales des aires limbiques comme le noyau accumbens. Celui-ci est impliqué dans la sensation de plaisir, la dépendance aux substances et les hallucinations.

Cette voie joue un rôle important dans les symptômes positifs, que ce soit la production des hallucinations auditives, des idées délirantes et des troubles du cours de la pensée (21). Ces symptômes seraient dus à une hyperactivité spécifique de cette voie dopaminergique, qui aurait également un rôle dans les symptômes agressifs et hostiles de la schizophrénie et des maladies apparentées.

3) La voie mésocorticale

Cette voie prend naissance dans le tegmentum ventral, c'est-à-dire non loin des corps cellulaires des neurones dopaminergiques mésolimbiques, et se projette vers le lobe frontal. Elle intervient dans l'activité mnésique, les processus négatifs et cognitifs de la psychose.

L'hypoactivité, voire l'épuisement de cette voie pourrait générer les manifestations déficitaires de la maladie. Un processus dégénératif serait à l'œuvre dans l'aggravation progressive des symptômes et l'état déficitaire croissant de certains patients schizophrènes. Ce déficit peut être primaire ou bien secondaire à l'inhibition dopaminergique due à un excès de sérotonine au niveau de cette voie ou bien encore, secondaire au blocage des récepteurs D2 par les neuroleptiques.

4) La voie tubéro-infundibulaire

Les neurones dopaminergiques, situés dans l'hypothalamus, envoient des projections vers la région antérieure de la glande pituitaire et l'hypophyse antérieure. Cette voie est responsable du contrôle endocrinien. A l'état normal, les neurones sont actifs et inhibent la libération de prolactine. Au cours du post-partum toutefois, leur activité diminue, ce qui permet au taux de prolactine d'augmenter et de provoquer la lactation. En cas d'interruption du fonctionnement de ces neurones due à un médicament bloqueur des récepteurs D2, comme les neuroleptiques, le taux de prolactine augmente, ce qui a pour conséquence une galactorrhée, une aménorrhée ainsi que l'apparition de troubles sexuels.

B- Les récepteurs dopaminergiques (39)

Les récepteurs dopaminergiques qui régulent la neurotransmission dopaminergique comprennent différents sous-types, répartis en deux familles, les récepteurs « D1 like » : D1 et D5, et les récepteurs « D2 like » : D2, D3 et D4. Les récepteurs D4 ont été découverts récemment, et sont proches des D2 sur le plan fonctionnel. Les récepteurs D1 et D5 sont couplés à une protéine Gs, D2 et D4 à une protéine Gi, tandis que D3 est un récepteur pré-synaptique, jouant un rôle dans le rétrocontrôle négatif (26).

Les récepteurs D1, D2, D3, et D4 sont tous bloqués par certains neuroleptiques atypiques, mais on ne sait pas jusqu'à quel point les récepteurs D1, D3, et D4 contribuent aux propriétés cliniques de ces substances. Leur distribution topographique est hétérogène. Ainsi, les sous-types D3 et D4 sont majoritairement présents dans les régions corticales et limbiques, tandis que les D2 se situent surtout dans la striatum (21). La distribution de l'ARNm codant pour le récepteur D4 montre, en effet, que celui-ci est principalement localisé aux niveaux limbique et mésocortical. Le blocage de ce récepteur par la clozapine et l'olanzapine pourrait expliquer leur meilleure efficacité sur les schizophrénies résistantes (26).

Les récepteurs dopaminergiques sont post-synaptiques mais aussi pré-synaptiques, ils fonctionnent alors comme autorécepteurs, ce qui contribue à la régulation du système : ils assurent un rétrocontrôle négatif ou une action de frein sur la libération de la dopamine par le neurone pré-synaptique.

Sous traitement neuroleptique, il a été mis en évidence un blocage des récepteurs dopaminergiques des voies nigro-striée, méso-limbique, méso-corticale, tubéro-infundibulaire qui entraînerait une accélération du turnover de la dopamine cérébrale ou un rebond de sensibilité des récepteurs.

Les effets thérapeutiques sont dus au blocage des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau mésolimbique. Ceci permet une diminution de l'hyperactivité dopaminergique présente dans les psychoses (effet thérapeutique). Il n'est cependant pas possible de bloquer uniquement les récepteurs D2 mésolimbiques car ces médicaments se distribuent dans tout l'encéphale. Le blocage des autres récepteurs va alors entraîner l'apparition d'effets indésirables.

Selon Frade et col. en 1989 (21), en tomographie par émission de positons, on corrèle la réponse clinique avec le blocage d'environ 60% des récepteurs D2 du noyau caudé et du putamen, et l'apparition des symptômes extrapyramidaux à une occupation de ces récepteurs excédant 70%. Pourtant selon d'autres études, une occupation théoriquement adéquate ne s'accompagne pas forcément d'amélioration clinique significative. Selon Wolkin et col. en 1989 (21) les schizophrènes résistants ont une occupation des récepteurs de 80% comparable à celle des patients répondeurs. Ces éléments laissent supposer l'existence d'autres variables conditionnant la réponse clinique que le seul taux de récepteurs D2 bloqués par le neuroleptique ne permet pas d'expliquer (21).

C- Les autres récepteurs

Un constat : chez environ deux tiers des patients non sensibles aux neuroleptiques classiques, la clozapine permet une amélioration significative, à la fois sur les symptômes positifs et négatifs. Pourtant cette molécule ne présente qu'un antagonisme faible des récepteurs dopaminergiques D2. En revanche, elle bloque d'autres récepteurs, notamment sérotoninergiques, histaminergiques et adrénergiques (21).

Ainsi, les différences de propriétés pharmacologiques entre les molécules sont dues au blocage d'autres récepteurs. En effet, les neuroleptiques en général manquent de spécificité et affectent le fonctionnement d'autres récepteurs : muscariniques, H1 histaminergiques, α -adrénergiques et sérotoninergiques.

1) Propriétés de blocage cholinergique muscarinique

Ce blocage est à l'origine d'effets indésirables atropiniques à type de bouche sèche, de vision floue, de constipation et d'émoussement affectif.

Par ailleurs, les neuroleptiques classiques les moins anticholinergiques sont ceux qui présentent le plus d'effets extrapyramidaux et réciproquement. Cette différence serait due à la relation réciproque dopamine/acétylcholine au niveau de cette voie muscarinique. En effet dans cette voie, les neurones à dopamine sont connectés aux neurones à acétylcholine. Dans les conditions normales, la dopamine inhibe la libération d'acétylcholine. De par le blocage dopaminergique dû aux neuroleptiques, l'acétylcholine devient exagérément active. Les différents degrés de blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques expliquent les variations d'intensité des effets extrapyramidaux des neuroleptiques.

2) Propriétés de blocage histaminergique (26)

La clozapine et l'olanzapine notamment, bloquent les récepteurs centraux histaminergiques, induisant un effet sédatif, ainsi qu'une prise de poids par effet orexigène.

3) Propriétés de blocage adrénergique

De nombreux neuroleptiques possèdent une activité inhibitrice sur les récepteurs α 1 adrénergiques. Ceci entraîne un effet hypotenseur, des vertiges ainsi qu'une somnolence. Par ailleurs, la fluphénazine entraîne une hypothermie par dépression de l'hypothalamus

(mécanisme adrénolytique) (4). Quant à la rispéridone, les conséquences cliniques du blocage des récepteurs α_2 adrénergiques ne sont pas encore connues (26).

4) Propriétés de blocage sérotoninergique et notion de modulation par antagonistes sérotonine-dopamine (21) (39)

Les neuroleptiques atypiques constituent un groupe de molécules composé d'antagonistes sérotonine-dopamine (ASD). Mais à différents degrés, tous les neuroleptiques interagissent avec les récepteurs 5HT₂. Ceux qui présentent le plus d'affinité pour ces sites sont la chlorpromazine et la clozapine. Les récepteurs sérotoninergiques : 5HT₁, 5HT₂ et 5HT₃ sont donc à prendre en considération dans les mécanismes d'action des neuroleptiques (25).

La sérotonine inhibe la libération de dopamine, tant au niveau des corps cellulaires qu'au niveau des axones. Cette modulation est très variable d'une voie dopaminergique à l'autre. Le principe général est le suivant : puisque la stimulation des récepteurs 5HT_{2A} inhibe la libération de dopamine, on peut supposer que le contraire est également vrai. Autrement dit, le blocage des récepteurs 5HT_{2A} augmente la libération de dopamine. Lorsque la libération de dopamine est augmentée par un neuroleptique atypique par le biais du blocage des récepteurs 5HT_{2A}, la dopamine supplémentaire va entrer en compétition avec le neuroleptique atypique pour inverser le blocage des récepteurs D₂. De cette manière, l'antagonisme 5HT_{2A} inverse l'antagonisme D₂.

✓ Interactions au niveau nigrostrié : une diminution des syndromes extrapyramidaux

Les neurones sérotoninergiques de la partie du raphé située dans le tronc cérébral, projettent sur les corps cellulaires des neurones à dopamine situés dans la substance noire et sur les ganglions de la base. Sur ces ganglions, les terminaisons axonales sérotoninergiques sont en relation étroite avec les terminaisons axonales dopaminergiques.

Dans ces deux aires, la sérotonine interagit avec les récepteurs 5HT_{2A} post-synaptiques des neurones à dopamine, ce qui inhibe la libération de dopamine.

Les propriétés antagonistes sérotonine-dopamine des neuroleptiques atypiques leur permettent donc d'éviter le blocage de la voie nigrostriée. De fait, cette interaction de type « bras de fer » rend compte des moindres effets extrapyramidaux de ces neuroleptiques atypiques.

✓ Interactions au niveau mésocortical : pharmacologie anti-symptômes négatifs

Dans la voie mésocorticale, il y a prépondérance des récepteurs 5HT_{2A} sur les D₂. Les neuroleptiques avec des propriétés ASD bloquent plus puissamment les récepteurs de ces régions corticales à forte densité neuronale 5HT_{2A} (augmentant par conséquent la libération de dopamine).

Là aussi, la libération de dopamine gagne contre son blocage. Ce renforcement de l'activité dopaminergique témoigne de l'efficacité supérieure des neuroleptiques atypiques sur les symptômes négatifs, comparativement aux neuroleptiques conventionnels. En effet, il faut garder en mémoire que le déficit en dopamine dans la voie mésocorticale est une des causes des symptômes négatifs de la schizophrénie.

✓ Interactions au niveau tubéro-infundibulaire : pharmacologie anti-hyperprolactinémie

Au niveau de la voie tubéroinfundibulaire : la dopamine inhibe la libération de prolactine en stimulant les récepteurs D2, tandis que la sérotonine l'augmente grâce à la stimulation des récepteurs 5HT2A.

Ainsi, lorsque les récepteurs D2 sont bloqués par un neuroleptique classique, la dopamine ne peut plus inhiber la libération de prolactine, ce qui entraîne l'augmentation de son taux. En revanche, dans le cas d'un neuroleptique atypique, il se produit de manière égale et simultanée une inhibition des récepteurs 5HT2A, de telle sorte que la sérotonine ne peut plus stimuler la sécrétion de prolactine. Ce phénomène atténuerait donc l'hyperprolactinémie. En pratique, tous les antagonistes sérotonine-dopamine ne réduisent pas la sécrétion de prolactine avec la même intensité, certains ne la diminuant pas du tout (exemple de la rispéridone).

✓ Interactions au niveau mésolimbique : diminution des délires et hallucinations

L'antagonisme 5HT2A des neuroleptiques atypiques ne permet pas, sur la voie mésolimbique, de contrer l'effet des antagonistes D2. Manifestement, cela serait dû à l'action antagoniste sérotoninergique qui ne serait pas suffisante, permettant alors de conserver une bonne efficacité sur les symptômes positifs.

D- Autres hypothèses sur les mécanismes d'action des neuroleptiques (26) (39)

Le système des acides aminés excitateurs avec la voie glutamatergique semble impliqué dans la physiopathologie des maladies neurologiques (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique...) et permet le développement de nouveaux médicaments comme la mémantine. Physiologiquement, le glutamate est le principal neuromédiateur excitateur du système nerveux central.

Il existe plusieurs types de récepteurs du glutamate, parmi lesquels le NMDA (N-méthyl-D-aspartate), l'AMPA (acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique) et le kaïnate, reliés à un canal ionique, ainsi que le récepteur métabotrope, couplé à une protéine G.

Les symptômes de ces maladies neurologiques peuvent être liés à un dysfonctionnement du sous-type NMDA du récepteur glutamatergique. Certains auteurs (39) pensent, en effet, que le sous-type NMDA est responsable de la neurotransmission excitatrice normale et de l'excitotoxicité neurodégénérative. Parfois ce processus normal de neurotransmission excitatrice finit par prendre de l'ampleur et le neurone est alors très excité (exemple : dans la maladie d'Alzheimer, le glutamate se trouve en excès dans la fente synaptique et excite le neurone de manière importante). Cette excitation provoque l'ouverture des canaux calciques : le calcium pénètre dans la cellule en grande quantité et active les enzymes intracellulaires, qui vont alors produire des radicaux libres entraînant la mort de la cellule. Le processus d'excitotoxicité constitue une hypothèse explicative de la neurodégénérescence dans les maladies neurologiques, mais aussi dans la schizophrénie.

Plusieurs thérapeutiques basées sur le glutamate, l'excitotoxicité et les radicaux libres sont en cours d'expérimentation. Certaines thérapeutiques visent à bloquer l'entrée du calcium en se fixant au niveau du canal cationique des récepteurs NMDA (ex : mémantine). Par ailleurs, certaines molécules, en raison de leurs propriétés chimiques d'absorption et de neutralisation pourraient stopper la progression des radicaux libres dans les cellules. Enfin, une autre approche consiste à bloquer le système enzymatique nécessaire à l'apoptose, les caspases.

Les mécanismes d'action des neuroleptiques ne sont actuellement que partiellement connus, du fait de leur complexité. Par exemple, aujourd'hui, certains chercheurs s'orientent vers des antagonistes des récepteurs bêta de la cytokinine. Ceux-ci sont apparemment liés aux systèmes dopaminergiques mésolimbique et mésocortical. Ces antagonistes pourraient avoir un effet antipsychotique en modulant la libération de dopamine. Cette régulation pourrait ainsi éviter l'apparition d'effets secondaires à long terme, comme les dyskinésies tardives...

V- DONNEES PHARMACOCINETIQUES (27) (46)

Comme tout médicament, les neuroleptiques passent par quatre étapes qui conditionnent leur activité :

- la résorption ;
- la distribution ;
- les biotransformations ;
- l'excrétion.

Celles-ci varient en fonction de facteurs physiologiques (âge, sexe, race...), des états pathologiques et des médicaments qui leur sont associés. Peu d'études pharmacocinétiques sont disponibles du fait de la difficulté de leur dosage dans les milieux biologiques, seulement quelques notions sont connues actuellement.

A– La résorption

Lorsqu'il s'agit de formes orales, les neuroleptiques sont résorbés principalement au niveau de l'intestin grêle de façon rapide. Les formes liposolubles sont résorbées en premier (exemple : les phénothiazines). Par voie intra-musculaire, la résorption est complète.

B– La distribution

Les neuroleptiques se fixent de façon importante sur les protéines plasmatiques, essentiellement sur l'albumine et les lipoprotéines, à hauteur de 85 % pour la chlorpromazine (LARGACTIL®) et de 90 à 99 % pour l'halopéridol (HALDOL®).

Les neuroleptiques diffusent surtout dans les tissus les plus vascularisés (cerveau, foie, reins, cœur, poumons) mais aussi dans tous les tissus. Ils peuvent se fixer sur le tissu adipeux et être retrouvé plusieurs semaines après une administration unique (il faut faire attention au risque d'accumulation, notamment chez la personne âgée du fait des modifications physiologiques). La concentration plasmatique maximale en neuroleptique est atteinte en 2 à 6 heures, avec une forte variabilité individuelle.

C– Les biotransformations

La biodisponibilité des neuroleptiques varie de 20 à 60 % du fait d'un effet de premier passage hépatique, ce qui explique la variabilité interindividuelle des taux sanguins. Les neuroleptiques sont métabolisés au niveau du foie par le cytochrome P450 où ils subissent des réactions en parallèle : hydroxylation, déméthylation, sulfoxydation, N-oxydation, désamination oxydative et conjugaison.

La classe des butyrophénones subit une simple réaction de désalkylation oxydative de la chaîne latérale. Les métabolites produits sont actifs ou non et varient en qualité et en quantité en fonction des individus. Cette détoxification est souvent diminuée chez le sujet âgé du fait de l'altération des fonctions hépatiques d'où la nécessité d'une adaptation posologique.

D- L'excrétion :

Les demi-vies d'élimination sont de l'ordre de 24 heures. Les neuroleptiques sont éliminés par voie urinaire et fécale, par l'intermédiaire de la bile.

Les molécules de la famille des benzamides sont éliminées par voie rénale directement sans modification. Après des administrations répétées, l'état d'équilibre est atteint en 8 à 15 jours. Aucune corrélation entre la concentration plasmatique, la dose administrée et les effets thérapeutiques n'est observée. Par contre, la sévérité des effets secondaires, notamment neurovégétatifs, est directement dépendante de la concentration plasmatique du neuroleptique et de façon indirecte de sa dose.

VI- INDICATIONS THERAPEUTIQUES (27) (40)

Les neuroleptiques atypiques sont plus efficaces contre les symptômes déficitaires (effet thérapeutique non dose dépendant) d'où leur intérêt chez le sujet âgé. Actuellement, les neuroleptiques sont consacrés aux seuls états psychotiques, du moins en cure prolongée ; cette tendance est liée à une meilleure prise en compte des inconvénients du traitement neuroleptique au long cours (syndromes de passivité, dyskinésies tardives). D'autres alternatives thérapeutiques existent dans certaines pathologies (des thymorégulateurs dans l'agressivité, des antalgiques, des antidépresseurs dans la névrose obsessionnelle). Il convient donc de distinguer (27) :

- la prescription ponctuelle (en urgence): elle comporte des indications larges, basées sur l'excellent effet sédatif de ces produits et leur bonne tolérance d'ensemble (toutefois des cas d'allongement de l'espace QT ont été signalés) ;

- la prescription des neuroleptiques à court terme (4 à 8 semaines) : dans cette catégorie sont rangées des indications aussi variées que certains troubles somatiques fonctionnels, certaines insomnies rebelles, certains troubles endocriniens ou les bouffées de chaleur de la ménopause. Ces indications peuvent être reconduites pour des périodes plus longues ;

- la prescription des neuroleptiques pour des périodes supérieures à 3 mois : les états psychotiques sous toutes leurs formes sont les seules indications incontestables des neuroleptiques.

A- Les indications neuropsychiatriques : états psychotiques

Les neuroleptiques sont indiqués dans le cas :

- d'états psychotiques aigus, organiques :
 - confusions mentales ;
 - delirium tremens ;
- d'états psychotiques aigus, fonctionnels :
 - bouffées délirantes ;
 - états délirants interprétatifs aigus ;
 - psychoses réactionnelles ;
 - psychoses puerpérales ;
- d'états psychotiques chroniques :
 - avec notamment les psychoses schizophréniques et les délires chroniques non schizophréniques (paranoïa, hallucinations chroniques, paraprénie).

Les neuroleptiques sont aussi prescrits dans :

- la maladie de Gilles de la Tourette ;
- certaines névroses obsessionnelles ;
- certains troubles somatiques dits « fonctionnels » (troubles hypocondriaques, somatisations et affections psychosomatiques) ;
- certains mouvements anormaux, comme les mouvements choréiques de la maladie de Huntington.

B- Les cibles thérapeutiques chez le sujet âgé

Les neuroleptiques sont également utilisés dans les troubles du comportement chez le sujet âgé :

- les états d'agitation ;
- les états d'agressivité ;
- les états d'impulsivité ;
- les états de grande angoisse ;
- les insomnies rebelles.

Les conférences de consensus et les études confirment l'efficacité des neuroleptiques sur les troubles du comportement chez le sujet âgé.

C- Les indications non neuropsychiatriques (49)

- les nausées et les vomissements rebelles, notamment dus aux anticancéreux ;
- certaines algies intenses et irréductibles (algies zostériennes, algies des cancéreux, névralgies faciales du trijumeau) ;
- certains troubles endocriniens, comme les bouffées de chaleur ;
- les cures de sommeil ou de désintoxication, pour calmer l'agitation des manifestations de sevrage aux opiacés par exemple ;
- la neuroleptanalgie lors de la prémédication du patient avant une intervention.

D- Les antipsychotiques en association

Les neuroleptiques peuvent être utilisés avec les antidépresseurs dans les dépressions mélancoliques caractérisées par une symptomatologie délirante, une anxiété importante et/ou un risque suicidaire élevé.

VII – EFFETS INDESIRABLES (14) (27) (32) (46) (52)

Les neuroleptiques sont actifs par les neurones dopaminergiques et plus spécifiquement par la voie mésolimbique et c'est par ces mêmes neurones que se produisent les effets indésirables, notamment :

- par la voie mésocorticale : aggravation des symptômes négatifs et cognitifs ;
- par la voie nigrostriée : apparition des troubles moteurs proches de ceux observés dans la maladie de Parkinson : le syndrome pseudo-parkinsonien ou syndrome extrapyramidal.

La proportion des effets indésirables est estimée aux alentours de 60%. Les neuroleptiques atypiques entraînent moins d'effets indésirables que les neuroleptiques typiques et permettent d'espérer une meilleure compliance des patients au traitement.

A- Les effets psychiques

1) Le syndrome de passivité et d'indifférence affective

Ce syndrome se traduit par un effet sédatif et la création d'un état d'indifférence psychoaffective, qui se développe 2 à 4 mois après le début du traitement et qui se caractérise par une neutralité affective, une perte de l'initiative motrice, une somnolence, un apragmatisme, une apathie, une inertie psychique et un désintérêt intellectuel. Tous ces signes permettent de reconnaître facilement un patient traité par neuroleptique.

2) Les états dépressifs

La clinique de ces états dépressifs est polymorphe, couvrant toute la gamme entre la morosité ou l'apragmatisme et la mélancolie. La prescription d'antidépresseurs est judicieuse dans ces cas, mais il existe un risque de réactivation de la symptomatologie délirante chez les patients traités par ces médicaments.

Une démarche clinique par étape doit donc être suivie :

- éliminer tout facteur de iatrogénie (réduction des posologies des neuroleptiques) ;
- dépister un syndrome akinétohypertonique et dans ce cas utiliser des correcteurs anticholinergiques) ;
- évaluer la composante déficitaire.

3) Les réactivations anxieuses et délirantes

Ces manifestations, plus fréquentes avec les neuroleptiques désinhibiteurs, peuvent traduire la levée de l'inhibition psychotique ou la mise en évidence d'une symptomatologie délirante sous-jacente au retrait autistique. Souvent, l'adjonction d'anxiolytiques benzodiazépiniques peut suffire pour maîtriser les réactivations anxieuses, tandis que les émergences délirantes peuvent être traitées par une augmentation des posologies du neuroleptique désinhibiteur.

4) Les états confusionnels

Les états confusionnels au cours de traitements neuroleptiques se rencontrent surtout chez des sujets fragiles comme les personnes âgées, les sujets déshydratés, les patients alcooliques. Leur risque est majoré par l'administration concomitante d'antiparkinsoniens de synthèse ou

de sels de lithium. Leur apparition nécessite la réduction de la posologie, voire l'arrêt du traitement neuroleptique et la réhydratation du patient. Le traitement peut ensuite être repris à des doses moindres.

B- Les effets neurologiques

1) Le syndrome extra-pyramidal :

Il est composé de trois types de manifestations :

- les dyskinésies (ou dystonies) aiguës ;
- le syndrome parkinsonien ;
- le syndrome hyperkinétique.

✓ Dyskinésies aiguës

La plupart apparaît au cours du premier mois de traitement et parfois même dès la première prise. Les signes cliniques sont variés et concernent la sphère bucco-linguo-oculo-faciale.

Il s'agit :

- de trismus : contracture des muscles de la mâchoire entraînant une gêne plus ou moins prononcée à son ouverture ;
- de protrusion de la langue ;
- de contractures orales et péri-orales ;
- de difficultés de déglutition ;
- de torticolis (parfois spasmodiques) ;
- de crises oculogyres ;
- d'emprostotonos ;
- d'opisthotonos ;
- de camptocormie.

Ces signes cèdent sous un traitement correcteur anticholinergique.

✓ Syndrome parkinsonien

Trois signes fondamentaux le caractérisent :

- le tremblement : il associe un tremblement d'action de fréquence élevée et un tremblement de repos. Le tremblement marqué est rare dans le syndrome parkinsonien induit pur ;
- l'akinésie : difficulté dans l'initiation du mouvement, lenteur des gestes, de la marche, mimique peu expressive ;
- l'hypertonie plastique, cédant par à-coups (« signe de la roue dentée »).

Certaines manifestations comme l'amimie, l'apathie et l'indifférence affective peuvent être observées. Les facteurs favorisants sont :

- les neuroleptiques à effet anti-productif puissant ;
- l'âge avancé ;
- les posologies élevées ;
- les antécédents de parkinsonisme ;
- les antécédents de lésions des noyaux gris centraux (accident vasculaire cérébral).

Le diagnostic est difficile lorsqu'il s'agit de différencier la maladie de Parkinson révélée par un traitement neuroleptique du syndrome parkinsonien induit par ce traitement. La maladie de Parkinson est rare avant l'âge de 50 ans. Les signes parkinsoniens induits par les neuroleptiques débutent le plus souvent dans les trois premiers mois du traitement, un début plus tardif oriente plutôt vers une maladie de Parkinson.

La médication cholinergique a une efficacité plus marquée dans les syndromes parkinsoniens induits que dans la maladie de Parkinson révélée.

Le syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques disparaît souvent à l'arrêt du traitement, voire 18 mois à 2 ans après l'arrêt, il peut même régresser spontanément malgré la poursuite du traitement sans modifications posologiques.

✓ Le syndrome hyperkinétique

Il touche la moitié des patients et se manifeste par :

- une akathisie : difficulté de rester dans une même position (assise, allongée, debout) ;
- une tasilinésie : tendance au mouvement, impossibilité de rester sur place (piétinements sur place) ;
- des impatiences.

Ces signes sont peu sensibles aux anticholinergiques, mais peuvent répondre au propranolol : AVLOCARDYL®. Si les anticholinergiques ne peuvent être proposés dans certaines pathologies, des faibles doses de benzodiazépines sont préconisées (clonazépam RIVOTRIL®, diazépam VALIUM®, lorazépam TEMESTA®). La prescription d'anticholinergiques est délicate et rare chez la personne âgée du fait des effets indésirables (état confusionnel, sédation, excitation, altération de la vigilance, constipation, dysurie, risque de décompensation de glaucome ou d'adénome prostatique).

2) Les dyskinésies tardives

Elles apparaissent après un traitement neuroleptique continu d'au moins 3 mois, chez 15 à 20 % des sujets. A la phase d'état, elles constituent un syndrome complexe de mouvements involontaires caractérisés par un mélange de dyskinésies orofaciales (mouvements facio-bucco-linguo-masticateur), de chorée, d'athétose, de dystonies, de tics, de balancements rythmés du tronc, de dandinements et de piétinements.

La dyskinésie buccofaciale s'exprime par une triade associant des mouvements de la langue, de la face et des joues. Les mouvements de la langue sont caractérisés par des mouvements incessants de protraction et de rétraction de la langue compliqués par des torsions et des enroulements autour de son axe. La bouche est entre ouverte et les lèvres sont animées de mouvements stéréotypés de sussion, de clapement, de pincement, de mâchonnement incessant accompagnant une contracture rythmique des mâchoires.

Le mouvement et l'émotion augmentent ces troubles, alors que pendant le sommeil, ils disparaissent. Les formes rencontrées au début sont des formes linguales pures ou des formes labiales (syndrome du lapin). Dans les formes les plus avancées, ces signes peuvent provoquer des troubles de l'alimentation et des traumatismes de la langue.

Description des autres dyskinésies chroniques :

- mouvements choréiformes : surtout aux extrémités ;
- mouvements athétosiques : ils intéressent les membres avec des mouvements des

- doigts et des orteils ;
- dystonies du cou : torticollis, hochements de tête ;
- dystonies du tronc : contractions anormales des muscles thoraciques pouvant aller jusqu'à une asynchronie du diaphragme affectant les échanges respiratoires.

Les facteurs influant sur les dyskinésies sont :

- les facteurs liés au traitement :
 - un traitement discontinu augmente l'incidence des troubles neurologiques ;
- les facteurs liés au sujet :
 - l'âge : ces dyskinésies surviennent le plus souvent chez les sujets entre 50 et 70 ans ;
 - le sexe : la femme âgée est un sujet à haut risque, les dyskinésies sont cliniquement plus graves.

Il n'existe pas de traitement de ces dyskinésies tardives, des mesures préventives sont mises en place :

- limiter la prescription au long cours et lorsque ces dyskinésies apparaissent, arrêter si possible le traitement neuroleptique ;
- évaluer le rapport bénéfice/risque avant la prescription chez les sujets âgés, les femmes, les patients avec des antécédents de dysfonctionnement cérébral ;
- utiliser la dose minimale pour obtenir l'effet souhaité ;
- utiliser les correcteurs anticholinergiques pour des durées brèves.

3) Les crises convulsives

Les neuroleptiques diminuent le seuil épileptogène et donc augmentent le risque de crises chez les sujets prédisposés. La survenue de crises convulsives est cependant assez rare au cours d'un traitement neuroleptique. Les traitements anticonvulsivants sont efficaces (diazépam, acide valproïque et valproate de sodium).

C- Les effets endocriniens et métaboliques

Ils se caractérisent par :

- une augmentation de la sécrétion de prolactine entraînant des troubles du cycle menstruel : dysménorrhées, voire aménorrhée initiale et une galactorrhée voire une gynécomastie. Chez le sujet âgé, on observe une gynécomastie et une galactorrhée ;
- une boulimie, une prise de poids avec hyperorexie surtout avec les phénothiazines ;
- des troubles sexuels : baisse de la libido, impuissance, anéjaculation, anorgasmie ;
- une hyponatrémie possible mais rare qui concerne les potomanes (sujets qui boivent beaucoup d'eau) et certains patients traités par ISRS.

Les effets neurovégétatifs se manifestent à deux niveaux :

- ✓ au niveau du système nerveux autonome central :
 - effet sédatif en relation avec l'action adrénolytique, marqué surtout pour les phénothiazines ;
 - crises anxieuses, épisodes confusionnels, agitation voire hyperthermie, hypersudation (1) et convulsions surtout chez la personne âgée, liés à

l'action anticholinergique ;

✓ au niveau du système nerveux autonome périphérique :

- action adrénolytique :
 - hypotension artérielle avec les phénothiazines ;
- action anti-cholinergique :
 - sécheresse buccale qui peut être palliée par des cholérétiques : anétholthritone SULFARLEM®, hymécromone CANTABILINE® (surtout avec les anciens neuroleptiques) ;
 - sialorrhée (4) qui a paradoxalement été observée notamment sous clozapine (50) ;
 - augmentation de la pression intraoculaire (glaucome) ;
 - constipation (risque d'occlusion obstructive) ;
 - mydriase (dilatation de la pupille) ;
 - rétention urinaire surtout chez le sujet âgé souffrant d'adénome prostatique.

D- Les effets allergiques et toxiques

- cutanés rarissimes ;
- oculaires : dépôts sur le cristallin rarissimes ;
- sanguins : légère leucopénie avec les phénothiazines
neutropénie et agranulocytose avec la clozapine LEPONEX® ;
- digestifs : nausées et vomissements, ictères cholestatiques, iléus paralytique ;
- cardiaque : allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointe
notamment pour le BARNETIL® et le DROLEPTAN®.

E- Le syndrome malin

Il est rare : 0,5 à 1 % des malades traités et il touche surtout les hommes jeunes. La phase prodromique dure environ 48 heures, elle associe fièvre inexpliquée à 38,5°C voire plus et une augmentation des signes d'imprégnation des neuroleptiques.

Les signes caractéristiques sont :

- une akinésie et des troubles du tonus ;
- des signes neurovégétatifs : tachycardie, sueurs, hyperthermie entraînant une déshydratation ;
- une hébétude et des troubles de la conscience ;
- une hypertension ou une hypotension artérielle.

Tous ces symptômes sont associés à une déshydratation et à une pâleur intense. La biologie comporte une hyperleucocytose, une augmentation des transaminases et surtout une élévation des enzymes musculaires (CPK) traduisant une rhabdomyolyse. L'hypersalivation, l'hypersécrétion bronchique et les troubles de la déglutition expliquent la surinfection pulmonaire et la décompensation respiratoire aigüe, pouvant entraîner la mort. Toute suspicion doit entraîner l'arrêt du traitement, la réhydratation du patient, des soins antihyperthermiques et la correction des désordres électrolytiques.

VIII- Contre-indications et précautions d'emploi

La principale contre-indication des neuroleptiques est l'hypersensibilité connue à ces médicaments. Ils sont aussi de principe contre indiqués chez la femme enceinte et pendant l'allaitement. Dans les démences à corps de Lewy, la prescription de neuroleptiques est proscrite, les antipsychotiques à faible dose peuvent être envisagés.

Chez le sujet âgé, certaines précautions sont à observer :

- dans la maladie de Parkinson car ils peuvent entraîner une aggravation de la symptomatologie parkinsonienne et des hallucinations ;
- une hypotension peut survenir principalement pendant la période d'instauration, qui doit être progressive. Il faut faire attention en cas de déshydratation, de maladie cérébrovasculaire et une réduction de posologie s'impose alors ;
- une tachycardie peut être induite d'où une attention particulière chez les patients présentant un risque cardiovasculaire connu, notamment une insuffisance cardiaque ou une ischémie coronarienne ;
- une surveillance cardiovasculaire en cas d'allongement de l'espace QT est nécessaire ;
- chez le diabétique, il y a un risque d'exacerbation du diabète ;
- la présence de lactose contre indique ces médicaments dans le cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et de déficit en lactase.

Des précautions sont aussi à observer en cas de :

- épilepsie ;
- myasthénie ;
- maladie cardiovasculaire ;
- glaucome à angle fermé ;
- adénome prostatique ;
- risque hématologique ;
- déshydratation, dénutrition, état fébrile ;
- personne âgée.

Tout ces éléments figurent dans le VIDAL au paragraphe : mises en garde et précautions d'emploi, et dans les RCP de chaque médicament.

Tableau 9 : Les DICO : 10 arguments contre l'utilisation des neuroleptiques lors de démences (31).

1. CHOlnergie : l'action anticholinergique est contraire à une maladie ayant un déficit expliquant en partie les troubles mnésiques.
2. AntiCHOlneStérasiques : associer des neuroleptiques aux thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer est prescrire dote et antidote.
3. COrps de Lewy, souvent associés à certaines lésions de la maladie d'Alzheimer, ils contre-indiquent formellement les neuroleptiques.
4. COgnitif : les neuroleptiques sont responsables d'une accélération du déclin cognitif lors de maladie d'Alzheimer.
5. COnfusion : les neuroleptiques sont connus pour leurs effets confusiogènes.
6. SOus COrtical : les effets extrapyramidaux sont particulièrement marqués lors de démences.
7. COnvulsions : les neuroleptiques peuvent favoriser la survenue de crises convulsives.
8. COeur et syndrome dysautonomique, les malades déments présentent souvent un syndrome dysautonomique pouvant contribuer aux chutes qui peut être aggravé par les neuroleptiques.
9. COnstipation, inutile de l'accentuer!
10. COmorbidité, l'âge des patients rend fréquente la polypathologie et les autres raisons de ne pas utiliser des traitements aux nombreux effets secondaires.

IX-Interactions médicamenteuses (14) (17) (22)

Les neuroleptiques présentent des interactions communes.

Certaines associations sont contre-indiquées :

- ✓ les dopaminergiques non antiparkinsoniens du fait de l'antagonisme d'action avec les neuroleptiques.

D'autres associations sont déconseillées :

- ✓ l'alcool qui majore l'effet sédatif des neuroleptiques.

D'autres associations sont à prendre en compte :

- ✓ les antihypertenseurs en raison du risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif) ;
- ✓ les dépresseurs du système nerveux central qui majorent la dépression centrale :
 - dérivés morphiniques présents dans les analgésiques et les antitussifs ;
 - barbituriques actuellement utilisés uniquement comme anticonvulsivants ;
 - benzodiazépines ;
 - anxiolytiques ;
 - antidépresseurs sédatifs ;
 - antihistaminiques sédatifs ;
 - antihypertenseurs centraux ;
- ✓ les β -bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque en raison du risque d'hypotension majoré :
 - bisoprolol ;
 - carvedilol ;
 - métoprolol.

Les associations de neuroleptiques :

- ✓ quelques neuroleptiques ne doivent, de préférence, pas être prescrits ensemble :
 - le sultopride et les phénothiazines en raison du risque de l'allongement de l'espace QT ;
 - la clozapine et les neuroleptiques conventionnels en raison du risque de troubles de la conduction et du rythme ventriculaire ;
 - la loxapine et les neuroleptiques d'action prolongée phénothiaziniques.

Nombreuses interactions dépendent de la classe à laquelle appartient le neuroleptique :

Tableau 10 : Interactions médicamenteuses spécifiques de la classe du neuroleptique (44) (51)

Neuroleptique	Association et type d'interaction	Risque
a) Phénothiazines (tous)	<u>association à prendre en compte</u> : - atropiniques : antidépresseurs imipraminiques antihistaminiques sédatifs antiparkinsoniens anticholinergiques antispasmodiques atropiniques disopyramide	- addition des effets indésirables atropiniques à type de : ▪ rétention urinaire ▪ constipation ▪ sécheresse de la bouche
	<u>précaution d'emploi</u> : - topiques gastro-intestinaux : sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium	- diminution de l'absorption digestive (respecter un intervalle de deux heures)
Phénothiazines : • chlorpromazine • cyamémazine • lévomépromazine • thioridazine	<u>précaution d'emploi</u> : - bradycardisants : inhibiteurs calciques, clonidine, β -bloquants, digitaliques, méfloquine, anticholinestérasiques - hypokaliémiants : diurétiques, laxatifs stimulants, amphotéricine B, glucocorticoïdes <u>association déconseillée</u> : - médicaments inducteurs de torsades de pointe : antiarythmiques (amiodarone, quinidine...), neuroleptiques phénothiaziniques, benzamides, butyrophénones, bépripil, cisapride, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV <u>contre-indiqué</u> : - sultopride	- troubles du rythme ventriculaire - risque de torsades de pointe - troubles du rythme ventriculaire - risque de torsades de pointe
A doses élevées : • chlorpromazine • fluphénazine • thioridazine	<u>association déconseillée</u> : - lithium	- syndrome confusionnel - hypertonie - hyperréflexivité avec parfois augmentation de la lithémie

* chlorpromazine

Neuroleptique	Association et type d'interaction	Risque
b) Butyrophénones : • dropéridol • halopéridol * halopéridol	<u>précaution d'emploi</u> : - bradycardisants - hypokaliémiants <u>association déconseillée</u> : - médicaments inducteurs de torsades de pointe <u>contre-indiqué</u> : - sultopride	- troubles du rythme ventriculaire - risque de torsades de pointe
	<u>précaution d'emploi</u> : - carbamazépine	- diminution de l'efficacité de l'halopéridol par augmentation de son métabolisme hépatique et diminution des concentrations plasmatiques
	<u>association déconseillée</u> : - lithium	- syndrome confusionnel - hypertonie - hyperréflexivité avec augmentation de la lithémie
	<u>précaution d'emploi</u> : - rifampicine	- diminution de son efficacité thérapeutique

Neuroleptique	Association et type d'interaction	Risque
c) Benzamides	<u>précaution d'emploi</u> : - bradycardisants - hypokaliémiants <u>association déconseillée</u> : - médicaments inducteurs de torsades de pointe <u>contre-indiqué</u> : - sultopride - voriconazole	- troubles du rythme ventriculaire - risque de torsades de pointe
* sultopride	<u>contre-indiqué</u> : - antidépresseurs imipraminiques - bradycardisants - médicaments inducteurs de torsades de pointe <u>association déconseillée</u> : - hypokaliémiants	- troubles du rythme ventriculaire
d) Dibenzodiazépines * clozapine	<u>à prendre en compte</u> : - atropiniques <u>association déconseillée</u> : - carbamazépine <u>précautions d'emploi</u> : - fluvoxamine - lithium - phénytoïne - rifampicine	- addition des effets indésirables atropiniques - majoration des effets hématologiques graves - augmentation de la concentration plasmatique de la clozapine avec signes de surdosage - risques de troubles neuropsychiques - diminue l'efficacité du traitement - diminue l'efficacité du traitement

Neuroleptique	Association et type d'interaction	Risque
Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine)	- dopaminergiques : amantadine, apomorphine, bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide, pramipexol, ropinirole - <u>contre-indiqué</u> en dehors du cas du patient parkinsonien - <u>association déconseillée</u> chez le patient parkinsonien	- antagonisent l'action des neuroleptiques - en cas de syndrome extrapyramidal induit par le neuroleptique, utiliser un anticholinergique et non un dopaminergique - provoque ou aggrave les troubles psychotiques en cas de nécessité, diminuer progressivement la posologie du dopaminergique jusqu'à l'arrêt

PARTIE III :

ETUDE SUR LA PRESCRIPTION ET LA TOLERANCE DES NEUROLEPTIQUES CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE EN SOINS DE LONGUE DUREE

Les troubles du comportement du sujet âgé deviennent une préoccupation de plus en plus importante devant le vieillissement de la population et l'augmentation du nombre de cas de démence.

Si les possibilités thérapeutiques dans ce domaine sont en théorie nombreuses (neuroleptiques, benzodiazépines, antidépresseurs...), peu d'études sont disponibles sur la prise en charge des troubles du comportement chez le sujet âgé dément. Les neuroleptiques sont classiquement prescrits en traitement des démences, des troubles de l'humeur et des psychoses afin de limiter les symptômes tels que l'agitation, l'agressivité et la déambulation mais leur tolérance médiocre limite leur utilisation. La mise sur le marché de nouvelles molécules dites atypiques apporte l'espoir d'une diminution des effets indésirables mais ont été peu évaluées dans la population âgée. Notre étude en situation réelle apporte sa contribution à l'analyse des prescriptions chez ces patients.

Les neuroleptiques sont prescrits chez le sujet âgé dans :

- la symptomatologie délirante :

- ✓ manifestations psychotiques des maladies organiques (maladie de Parkinson) ;
- ✓ schizophrénies « vieilles » ;
- ✓ symptômes psychotiques dans le cadre des démences ;

- les troubles du comportement :

- ✓ agitation ;
- ✓ agressivité ;
- ✓ déambulation ;
- ✓ cris...

I- PRESENTATION DE L'ETUDE

Cette analyse vise à comparer les stratégies thérapeutiques choisies en fonction du type de démence, du terrain, des troubles observés et leur tolérance. Elle a aussi pour but d'évaluer la place des neuroleptiques dans la prise en charge des troubles du comportement. Les données recueillies permettent de définir le type de pathologies retrouvées chez le sujet âgé hospitalisé.

L'étude a été menée pendant trois mois dans trois sites hospitaliers du CHU de Nantes comportant des unités de soins gériatriques : St Jacques (Pirmil), Beauséjour et la Placelière. Il s'agit d'une étude observationnelle qui ne modifie en rien la prise en charge thérapeutique des patients et il n'a pas été nécessaire de recueillir de consentement éclairé.

Les trois services de gériatrie étudiés sont des services de long séjour recrutant des patients en provenance du CHU ou du secteur libéral. La population de ces services est constituée de 68% de femmes et de 32% d'hommes dont l'âge moyen est de 82 ans. L'âge moyen à l'entrée dans le service de gériatrie de Pirmil est de 82 ans et la durée moyenne de séjour est de 1 an et 8 mois. Il s'agit d'une population de sujets âgés souvent traités pour plusieurs pathologies et les maladies neurologiques ou neuropsychiatriques représentent 58% des motifs d'admission : maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, démences vasculaires et autres démences (démences fronto-temporales, démences à corps de Lewy). La répartition démographique et le recrutement sont équilibrés dans chacun des trois sites.

Pour réaliser cette étude chez les patients hospitalisés, un formulaire est rempli à partir du dossier de chaque patient à des moments différents : à l'inclusion J0 (jour pris au hasard

puisque les patients sont présents en permanence), puis un mois après : M1, et deux mois après : M2, afin de mettre en évidence les changements de traitements notamment neuroleptiques (changement de posologie, changement de neuroleptique ou arrêt), l'apparition de nouveaux effets indésirables.

Chaque formulaire comporte l'identification du patient (trois premières lettres de son nom), son sexe et son âge.

Le premier mois à J0, différents items sont renseignés :

- la prise éventuelle d'un neuroleptique : nom de spécialité, posologie, durée, indication ;
- les médicaments prescrits hors neuroleptiques ;
- le type de démence ;
- les autres pathologies ;
- les troubles psycho-comportementaux rencontrés chez ce patient ;
- les effets indésirables attribués aux neuroleptiques.

Le deuxième mois à M1, sont notés :

- les changements thérapeutiques, neuroleptiques et autres traitements ;
- l'apparition ou l'évolution des effets indésirables.

L'efficacité du traitement neuroleptique peut ainsi être analysée.

Le deuxième mois à M2, les mêmes informations qu'à M1 sont relevées permettant ainsi d'observer l'évolution des troubles.

Le formulaire de l'étude est présenté sur les pages suivantes.

**Prescription et tolérance des neuroleptiques chez la personne âgée
en soins de longue durée
(Etude prospective ouverte sur trois mois)**

J0 :
M1 :
M2 :

Identification du patient :

Nom : _ _ _ _

Prénom : _ _ _ _ _

Sexe : M ☐

Date de naissance :
(âge)

F ☐

Unité d'hospitalisation :

Pirmil : ☐

Beauséjour : ☐

Placelière : ☐

Date d'entrée :

FICHE J0

Neuroleptiques : non ☐ oui ☐

Spécialités	Posologie	Début	Fin	Indications

Autres traitements :

Spécialités	Posologie	Début	Fin	Indications

Antécédents ou pathologies en cours :

Maladie d'Alzheimer ☐
 Démence vasculaire ☐
 Autres démences ☐
 Maladie de Parkinson ☐
 Epilepsie ☐

A.V.C. ☐
 H.T.A. ☐
 Trouble du rythme ☐
 Diabète ☐
 Infection ☐

Troubles psycho-comportementaux :

- Hallucinations	☐	- Agitation/Agressivité	☐
- Idée délirante	☐	- Dépression/Dysphorie	☐
- Anxiété	☐	- Apathie/Indifférence	☐
- Comportement aberrant	☐	- Exaltation de l'humeur	☐
- Troubles du sommeil	☐		
- Irritabilité/Instabilité de l'humeur	☐		
- Troubles de l'appétit et de l'alimentation	☐		

Effets indésirables : non ☐ oui ☐

préciser :

attendu ☐

Date :

Traitement correcteur :

FICHE M1 : EVOLUTION

Traitements :

Neuroleptiques : -

-
-

Autres :

-
-
-
-

Evénements depuis J0 :

- nouveau :
- évolution des effets indésirables :

FICHE M2 : EVOLUTION

Traitements :

Neuroleptiques : -

-
-

Autres :

-
-
-
-

Evénements depuis M1 :

- nouveau :
- évolution des effets indésirables :

II- RESULTATS ET COMMENTAIRES

Les résultats de cette étude, incluant 367 personnes, sont présentés sous forme de tableaux et de graphiques.

A- DEMENCES ET TROUBLES DU COMPORTEMENT

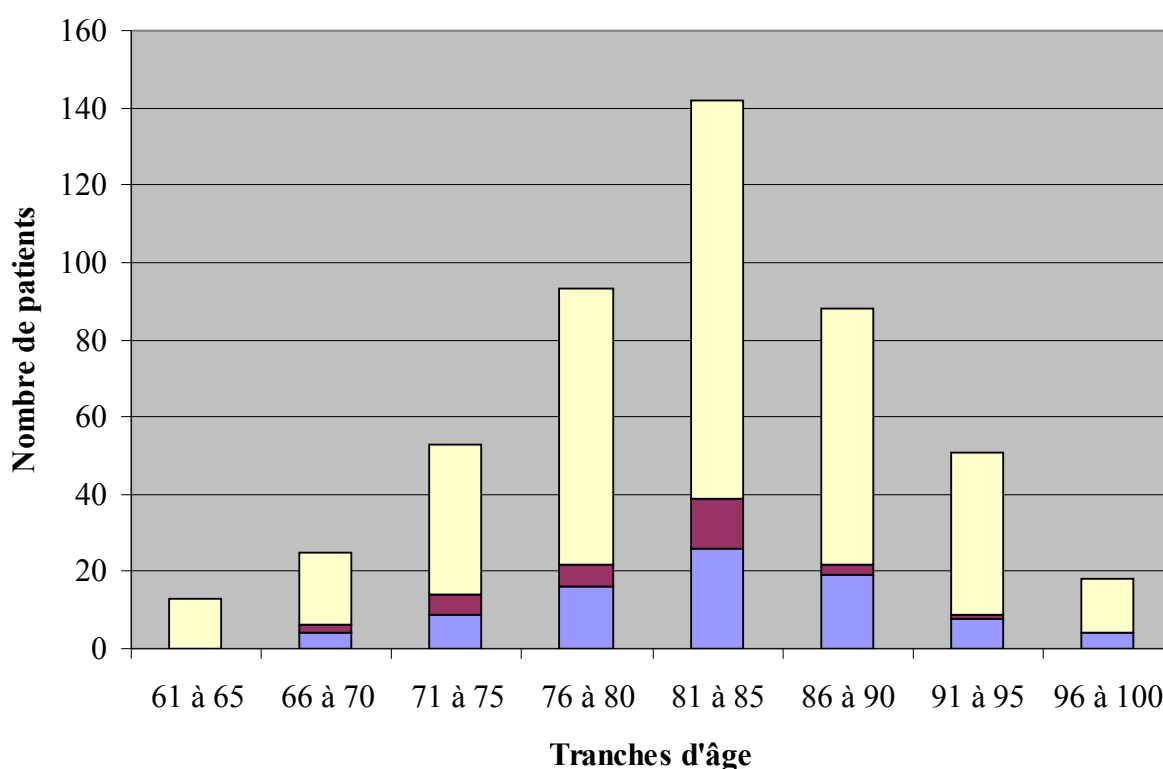
1) Les principales démences et pathologies associées

Sur l'ensemble des participants de l'étude (367), 63,2 % présentent une démence. Les démences se répartissent de manière équivalente dans les trois sites de recrutement des patients.

Sur ces 367 personnes, on compte :

- pour les démences de la maladie d'Alzheimer : 116 patients soit 31,6 % ;
- pour les démences de la maladie de Parkinson : 32 patients soit 8,7 % ;
- pour les démences vasculaires : 29 patients soit 7,9 % ;
- pour les autres démences : 48 patients soit 13,1 %.

La démence la plus fréquemment observée est la démence de la maladie d'Alzheimer. La prévalence de la maladie d'Alzheimer évolue avec l'âge. Cette évolution dans notre population est présentée dans ce graphique :



Femmes atteintes de la maladie d'Alzheimer

 Hommes atteints de la maladie d'Alzheimer
 Population totale

Figure 13 : Prévalence de la maladie d'Alzheimer en fonction de l'âge

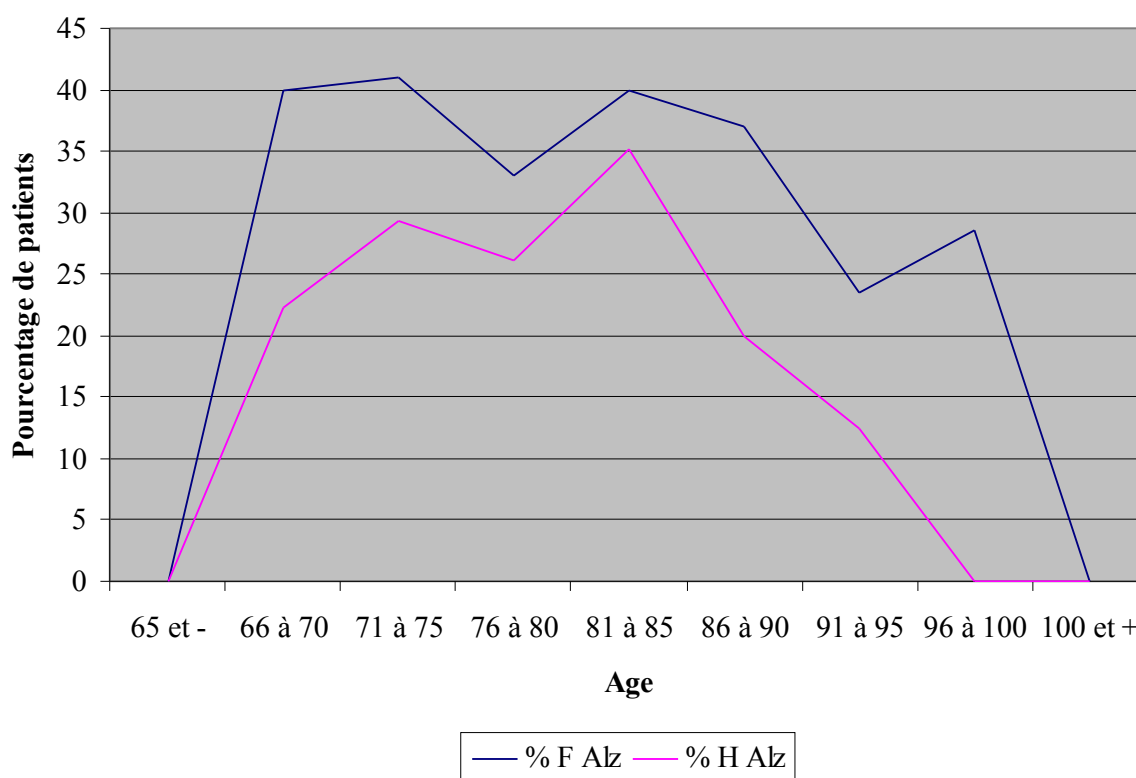


Figure 14 : Prévalence de la maladie d'Alzheimer en fonction de l'âge et du sexe

Sur 116 personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, 96 ont plus de 75 ans soit 82,7 % et la personne la plus jeune a 66 ans. Le nombre de femmes atteintes est plus élevé que celui des hommes indépendamment de l'âge : sur les 116 personnes, 86 sont des femmes et 30 sont des hommes. Les femmes ont une espérance de vie plus grande que celle des hommes. Entre 65 et 75 ans, le nombre de femmes atteintes de la maladie d'Alzheimer est de 13 alors qu'il est de 7 pour les hommes. Avec l'avancée en âge, cet écart se creuse et le nombre de femmes atteintes de la maladie d'Alzheimer est de 73 alors que celui des hommes est de 27. Le pourcentage de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer augmente avec l'âge. Il représente :

- entre 61 et 65 ans : 0% (sur un total de 13 patients)
- entre 66 et 70 ans : 31,5%
- entre 71 et 75 ans : 35,9%
- entre 76 et 80 ans : 31%
- entre 81 et 85 ans : 37,9%
- entre 86 et 90 ans : 33,3%
- entre 91 et 95 ans : 21,4%
- entre 96 et 100 ans : 28,5%
- chez les plus de 100 ans : 0% (sur un total de 1 patient)

L'âge moyen d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer est de 82 ans. Ces chiffres confirment que l'âge et le sexe sont des facteurs de risque potentiels de la maladie.

Les démences sont associées à d'autres pathologies

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer peuvent présenter d'autres pathologies. Ainsi sur 116 patients, 75 présentent plusieurs copathologies. La répartition des copathologies est la suivante :

- hypertension artérielle : 43 patients ;
- diabète : 15 patients ;
- accident vasculaire cérébral : 14 patients ont un antécédent d'AVC ;
- troubles du rythme : 13 patients ;
- épilepsie : 8 patients ;
- autres démences : 4 patients ;
- infections : 4 patients ;
- démence vasculaire : 2 patients ;
- maladie de Parkinson : 1 patient.

Un AVC a donc été diagnostiqué chez 14 patients sur 116 soit 12%. Si on rapproche cette valeur de notre population générale, 83 patients sur 367 ont un antécédent d'AVC et se répartissent de la façon suivante en fonction des copathologies :

- hypertension artérielle : 44 patients ;
- troubles du rythme : 20 patients ;
- maladie d'Alzheimer : 14 patients ;
- démence vasculaire : 14 patients ;
- maladie de Parkinson : 11 patients ;
- diabète : 9 patients ;
- épilepsie : 8 patients ;
- infections : 5 patients ;
- autres démences : 3 patients.

Cependant les patients ont souvent plusieurs copathologies : les patients atteints uniquement de la maladie d'Alzheimer ne sont que 4 des 14 patients qui présentent un AVC. Il est nécessaire de connaître le nombre de patients présentant chaque pathologie de façon isolée pour mettre en évidence un lien éventuel avec un AVC.

Sur les 83 patients ayant un antécédent d'AVC :

- 15 présentent une hypertension artérielle isolée ;
- 9 ne présentent aucune autre pathologie ;
- 4 présentent une maladie d'Alzheimer isolée ;
- 4 présentent une démence vasculaire isolée ;
- 3 présentent une maladie de Parkinson isolée ;
- 3 présentent une épilepsie isolée ;
- 3 présentent un trouble du rythme isolé ;
- 2 présentent un autre type de démence ;
- aucun ne présente un diabète ou une infection isolés.

Ces chiffres confirment le lien entre la maladie d'Alzheimer et les facteurs de risque vasculaire : hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète, infarctus du myocarde... (6). La démence est 5 à 6 fois plus fréquente chez les sujets ayant un antécédent d'AVC que dans la population générale. Un quart à un tiers des patients ayant fait un AVC sera dément. Mais toutes les démences post-AVC ne sont pas des démences vasculaires. Dans environ un tiers des cas, le diagnostic de maladie d'Alzheimer est établi, l'AVC révélant une maladie d'Alzheimer sous-jacente.

Les facteurs de risque vasculaire sont accessibles à la prévention et il est possible que l'évolution de la perte cognitive soit ralentie par la prise en charge de ces facteurs. Il faut donc probablement agir précocement sur ces paramètres, puisque la relation entre facteurs de risque survenant à un âge moyen et démence, s'exprimant plusieurs années plus tard, a été montrée (6).

Le lien entre AVC, hypertension artérielle et troubles du rythme est largement démontré dans la littérature (6). Dans notre étude, 44 patients présentent une hypertension artérielle et des antécédents d'accident vasculaire cérébral, 20 patients présentent des antécédents d'accident vasculaire cérébral et des troubles du rythme.

Le nombre de patients associant AVC et démence vasculaire ou AVC et maladie d'Alzheimer est de 14. Ce chiffre semble être assez élevé et le lien entre AVC et maladie d'Alzheimer ou AVC et démence vasculaire est démontré (6).

2) Les différents troubles du comportement observés en fonction du type de démence

Sur l'ensemble des participants de l'étude (367), 211 patients présentent au moins un trouble du comportement, soit 57,5% dont :

- 80 patients présentant une maladie d'Alzheimer, soit 69% des patients présentant cette maladie ;
- 34 patients présentant une démence autre que maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer ou démence vasculaire, soit 70,8% des patients présentant cette démence ;
- 22 patients présentant une maladie de Parkinson, soit 68,7% des patients présentant cette maladie ;
- 17 patients présentant une démence vasculaire, soit 58,6% des patients présentant cette démence.

Le pourcentage de patients présentant des troubles du comportement apparaît équivalent quelque soit la pathologie .

En fonction du type de démence, les troubles du comportement sont différents mais aucun d'entre eux ne semble être spécifique d'une démence.

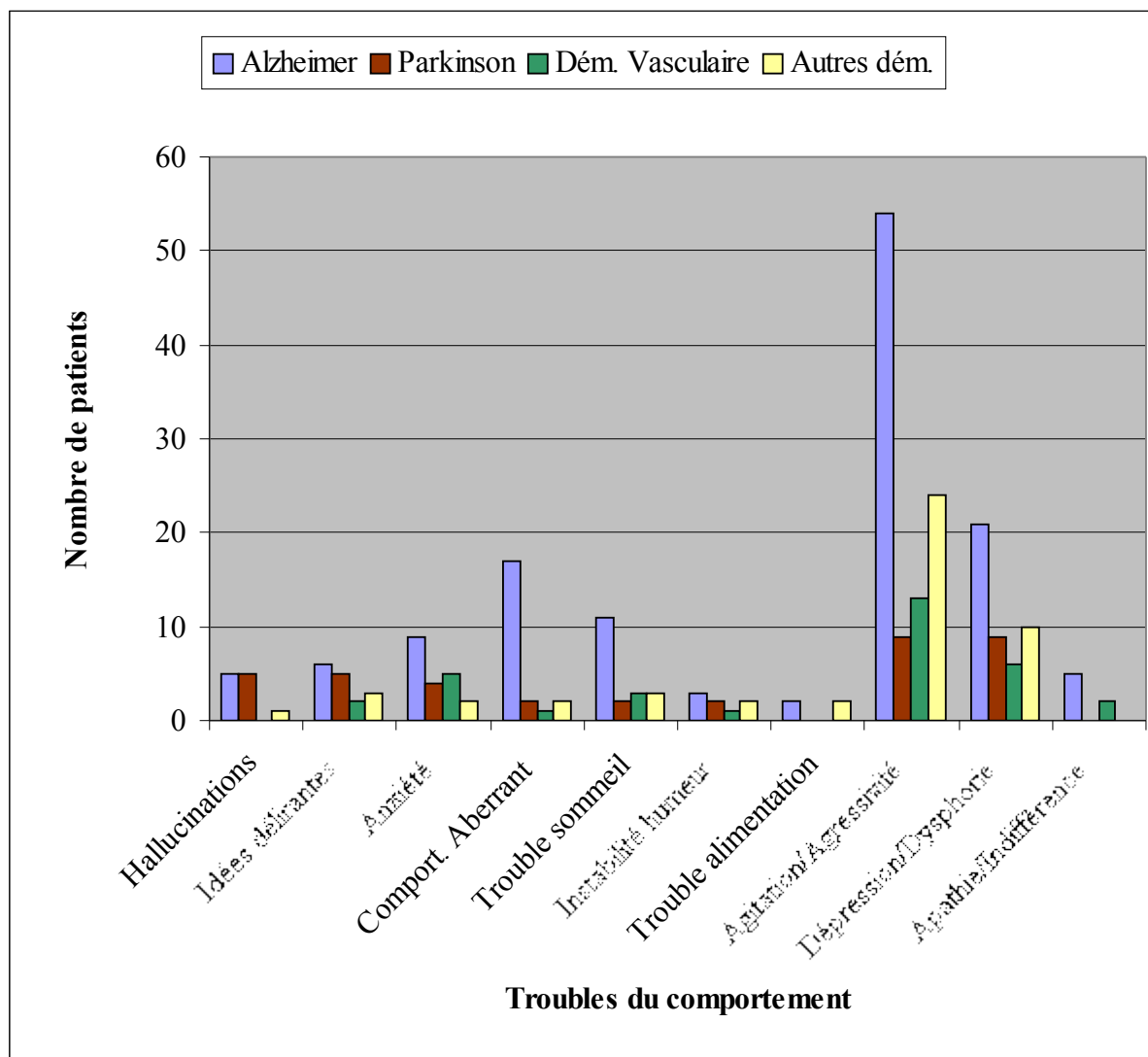


Figure 15 : Importance des troubles du comportement en fonction du type de démence

Les troubles du comportement les plus fréquemment observés sont : agitation/agressivité et dépression/dysphorie quelque soit le type de démence.

Parmi la population des trois hôpitaux étudiée, la maladie d'Alzheimer est la plus représentée d'où le nombre important de cas de troubles du comportement observés chez ce type de patient.

Ainsi on constate que dans cette étude :

- dans la démence de la maladie d'Alzheimer, comportement aberrant et trouble du sommeil sont des troubles fréquents.

- dans la démence de la maladie de Parkinson, hallucinations et idées délirantes prennent une place importante parmi les troubles du comportement observés : 16 % des patients. L'agitation et l'agressivité représentent 28 % des troubles.

- dans les démences vasculaires, l'anxiété représente 17 % des troubles du comportement contre 45 % pour l'agitation.

Ces données sont corrélées à celles de la littérature (23), qui définit comme troubles du comportement principaux de la maladie d'Alzheimer : la dépression, l'anxiété, l'agitation ou l'agressivité, les délires et les hallucinations.

3) Les médicaments les plus prescrits dans les différents troubles du comportement

Dans notre étude, la prise en charge des troubles du comportement se répartit de la façon suivante :

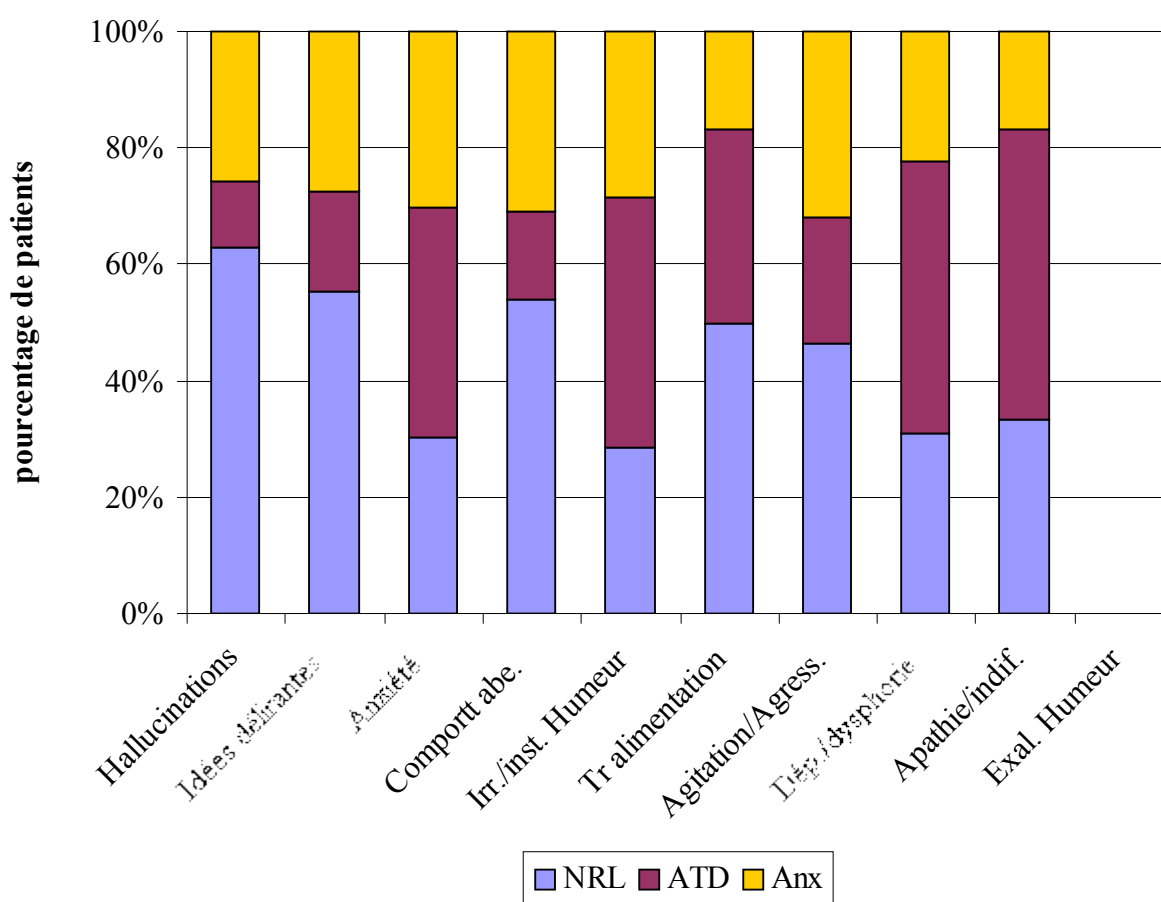


Figure 16 : Prise en charge pharmacologique des troubles du comportement toutes pathologies confondues

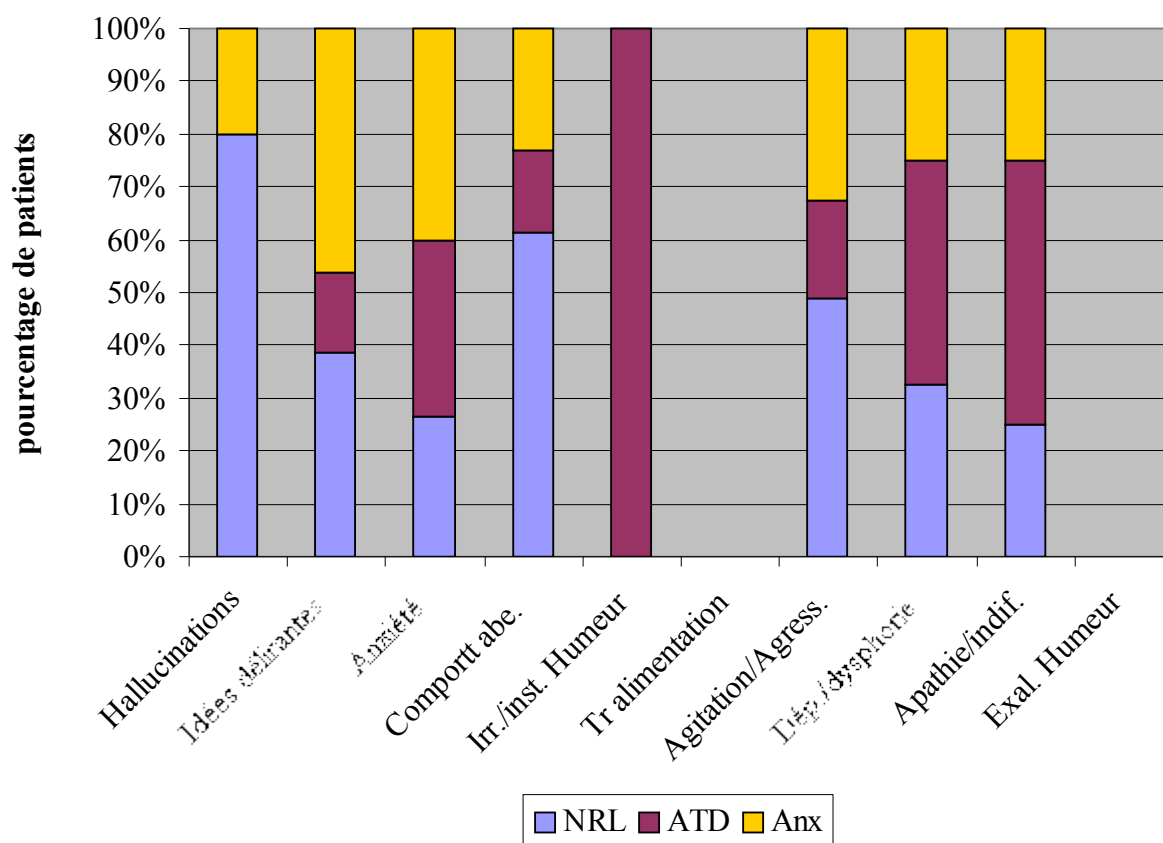


Figure 17 : Prise en charge pharmacologique des troubles du comportement dans la maladie d'Alzheimer

Tous les troubles observés dans cette étude sont pris en charge dans l'ensemble par trois classes de médicaments (seuls les plus utilisés sont cités) :

- les neuroleptiques (NRL) :

- les neuroleptiques dits typiques : cyamémazine TERCIAN®, halopéridol HALDOL®, tiapride TIAPRIDAL® ;
- les neuroleptiques dits atypiques : rispéridone RISPERDAL®, olanzapine ZYPREXA® ;

- les antidépresseurs (ATD) :

- ISRS : citalopram SEROPRAM®, paroxétine DEROXAT®, sertraline ZOLOFT® ;
- IRSNA : venlafaxine EFFEXOR® ;
- autres : miansérine ATHYMIL®, mirtazapine NORSET® ;

- les anxiolytiques (anx.) :

- BZD : oxazépan SERESTA®, alprazolam XANAX®, bromazépan LEXOMIL® ;
- Autres : méprobamate EQUANIL®, hydroxyzine ATARAX® ;

- les anti-histaminiques :

➤ alimémazine THERALENE® ;

- les normothymiques :

➤ valpromide DEPAMIDE®.

Dans le cadre des symptômes psychotiques, les médicaments les plus prescrits sont en première intention : les neuroleptiques et en seconde intention : les anxiolytiques. Lors de troubles du comportement, le type de médicament prescrit est fonction du trouble observé et de la pathologie du patient.

Lors de comportements aberrants et de troubles de l'appétit et de l'alimentation, les neuroleptiques sont les plus prescrits.

L'agitation et l'agressivité sont traitées par les neuroleptiques dans de nombreux cas mais aussi par les anxiolytiques : BZD et autres anxiolytiques.

Les antidépresseurs : type ISRS, IRSNA et autres sont surtout prescrits dans le cadre de la dépression, la dysphorie, l'apathie, l'indifférence, l'irritabilité, l'instabilité de l'humeur et l'anxiété.

La prise en charge pharmacologique des troubles du comportement dans la maladie d'Alzheimer est sensiblement la même que celle des autres démences.

Les effets anti-cholinergiques des neuroleptiques peuvent être délétères sur les fonctions cognitives, entraînant des troubles mnésiques, des syndromes confusionnels ou délirants. Afin de préserver les fonctions cognitives du sujet âgé, la nécessité de prescrire un neuroleptique doit être évaluée et la durée du traitement limitée le plus possible. L'hypothèse que les neuroleptiques atypiques préservent mieux les fonctions cognitives par rapport aux neuroleptiques classiques a été envisagée chez le sujet âgé (12). Le choix d'un neuroleptique chez nos patients paraît dépendre plus du type de trouble observé que du type de démence et prend en compte le terrain. Les différentes prescriptions du service répondent à des consensus et/ou des recommandations que l'on retrouve dans les études.

Tableau 11 : Prise en charge pharmacologique des troubles du comportement dans notre étude (les valeurs citées entre parenthèses correspondent à la prise en charge des troubles du comportement chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer)

Traitement SCPD	NRL typiques	NRL atypi- ques	ISRS	IRSNA	Autres ATD	Anx : BZD	Autres anx.	AntiH1	Normo Thymiq.
Hallucinations	10 (3)	12 (1)	2	0	2	5	4 (1)	0	1
Idées délirantes	13 (2)	19 (3)	2	2 (1)	6 (1)	10 (3)	6 (3)	0	2
Anxiété	6 (2)	10 (2)	14 (2)	2	5 (3)	11 (5)	5 (1)	1 (1)	0
Comportement Aberrant	11 (8)	10 (8)	2	1 (1)	3 (3)	6 (2)	6 (4)	1 (1)	0
Irritabilité Instabilité Humeur	2	2	3 (2)	0	3	3	1	1	0
Troubles Alimentation	2	1	1	0	1	1	0	0	1
Agitation Agressivité	53 (23)	48 (22)	30 (8)	2 (1)	15 (9)	31 (14)	38 (16)	3 (2)	0
Dépression Dysphorie	13 (6)	23 (7)	27 (8)	7	21 (9)	17 (6)	9 (4)	0	1
Apathie Indifférence	1 (1)	1	2 (1)	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
Exaltation de l'humeur	0	0	0	0	0	0	0	0	0

L'importance de la prescription des neuroleptiques est largement démontrée dans ce tableau. Les prescriptions de rispéridone sont les plus fréquentes suivies de celles de cyamémazine et d'halopéridol.

B– ETUDE COMPAREE DE LA PLACE DES NEUROLEPTIQUES TYPQUES ET ATYPIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DES TROUBLES DU COMPORTEMENT

Peu d'études sont réalisées à propos des pratiques de prescription des neuroleptiques chez les personnes âgées en France. Dans la littérature, le pourcentage de patients de plus de 60 ans traités par neuroleptiques s'élève classiquement à 7 %, mais selon une étude réalisée au centre hospitalier de Bordeaux, il peut atteindre jusqu'à 15 % (12). Dans l'étude réalisée à Nantes, ce pourcentage atteint 35,7 %, mais il ne prend en compte que les personnes âgées en institution. Sur les 367 personnes de l'étude, 130 prennent un neuroleptique, leur âge moyen est de 80 ans, la plus jeune a 59 ans et la plus âgée a 100 ans.

La place de la prescription des neuroleptiques dits atypiques chez le sujet âgé est encore mal connue, mais semble prendre un important essor.

1) Quel neuroleptique pour quel trouble ?

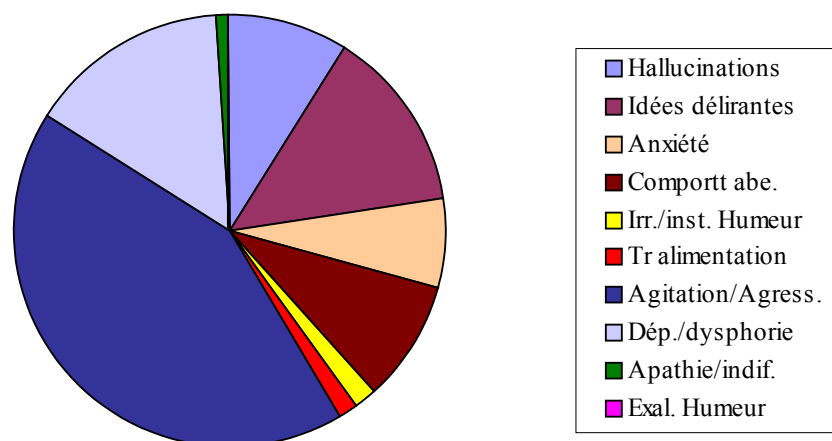


Figure 18 : Répartition de la prescription des neuroleptiques

Le trouble le plus souvent rencontré dans les démences est l'agitation. Logiquement, le cadre de prescription le plus étendu des neuroleptiques est l'agitation, l'agressivité, la dépression et la dysphorie. Ensuite par ordre décroissant du nombre de cas, ils sont prescrits pour traiter les symptômes psychotiques (hallucinations et idées délirantes), les comportements aberrants, l'anxiété, l'irritabilité et l'instabilité de l'humeur, les troubles de l'appétit et de l'alimentation, l'apathie et l'indifférence et enfin l'exaltation de l'humeur.

Quelle est la classe des neuroleptiques la plus utilisée ?

Le nombre de patients recevant l'une ou l'autre classe est de 120 :

- 59 sont traités par un neuroleptique typique ;
- 61 sont traités par un neuroleptique atypique.

Certains patients reçoivent en association deux neuroleptiques ensemble :

- 2 patients reçoivent deux neuroleptiques typiques ;
- 1 patient reçoit deux neuroleptiques atypiques ;
- 7 patients reçoivent un neuroleptique de chaque classe.

La prescription est équivalente dans les deux classes de neuroleptiques :

- 61 patients sont traités par un neuroleptique atypique :

- rispéridone (RISPERDAL®) : 39 patients ;
- olanzapine (ZYPREXA®) : 16 patients ;
- clozapine (LEPONEX®) : 6 patients ;

- 59 patients sont traités par un neuroleptique typique :

- tiapride (TIAPRIDAL®) : 19 patients ;
- halopéridol (HALDOL®) : 17 patients ;
- cyamémazine (TERCIAN®) : 13 patients ;
- pipampérone (DIPIPERON®) : 6 patients ;
- chlorpromazine (LARGACTIL®) : 1 patient ;
- propériciazine (NEULEPTIL®) : 1 patient ;
- thioridazine (MELLERIL®) : 1 patient ;
- sulpiride (DOGMATIL®) : 1 patient.

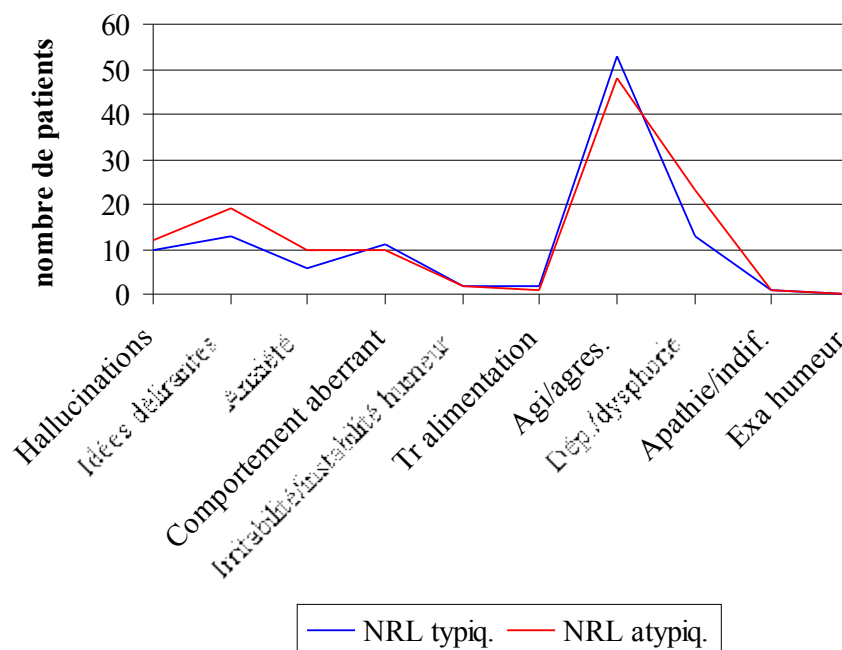


Figure 19 : Neuroleptique typique ou atypique ?

L'évolution des courbes analysant le cadre de prescription des neuroleptiques typiques et atypiques est sensiblement la même. Les deux courbes sont distinctes en plusieurs points, car les neuroleptiques dits atypiques sont plus prescrits pour les hallucinations, les idées délirantes, l'anxiété, la dépression et la dysphorie.

L'efficacité des nouveaux antipsychotiques par rapport aux anciens est rapportée par différentes études (12). La rispéridone est une molécule qui a particulièrement été étudiée sur une population de sujets âgés. Elle présente une efficacité importante sur les symptômes positifs et négatifs et présente moins d'effets secondaires que les anciens neuroleptiques. Toutefois, ce traitement a une AMM officielle pour le traitement des psychoses sans spécificité chez le sujet âgé. Dans les troubles démentiels, le choix de la molécule se porte sur celle qui respecte au maximum les fonctions cognitives.

2) Neuroleptique et pathologie

La plupart des neuroleptiques sont prescrits chez le sujet âgé dans le cadre d'une démence, soit 91 prescriptions sur les 130 de l'étude :

- 46 prescriptions de neuroleptiques concernent les patients atteints de la maladie d'Alzheimer seule, soit 39,7% d'entre eux ;
- 22 prescriptions de neuroleptiques concernent les patients atteints d'une autre démence seule, soit 45,8% d'entre eux ;
- 12 prescriptions de neuroleptiques concernent les patients atteints d'une maladie de Parkinson seule, soit 30,8% d'entre eux ;
- 6 prescriptions de neuroleptiques concernent les patients atteints d'une démence vasculaire seule, soit 20,7% d'entre eux ;
- 5 prescriptions de neuroleptiques concernent les patients atteints de plusieurs démences.

Sur les 46 patients atteints de la maladie d'Alzheimer seule, 20 reçoivent un traitement spécifique de cette maladie (donepezil, rivastigmine, galantamine, mémantine) et sont traités par différents neuroleptiques :

- 10 sont traités par de la rispéridone (50%) ;
- 4 par du tiapride (20%) ;
- 2 par de l'olanzapine (10%) ;
- 2 par de l'halopéridol (10%) ;
- 1 par de la pipampérone (5%) ;
- 1 par de la cyamémazine (5%).

Les 26 autres patients ne reçoivent pas de traitement spécifique de la maladie d'Alzheimer et sont traités par divers neuroleptiques :

- 10 sont traités par de la rispéridone (38,5%) ;
- 4 par de l'halopéridol (15,4%) ;
- 4 par de la cyamémazine (15,4%) ;
- 2 par de l'olanzapine (7,7%) ;
- 2 par du tiapride (7,7%) ;
- 2 par de la rispéridone et de la pipampérone (7,7%) ;
- 1 par de la pipampérone (3,8%) ;
- 1 par de la propériciazine (3,84%).

Parmi les 12 patients atteints de la maladie de Parkinson seule et recevant des neuroleptiques :

- 3 sont traités par de l'olanzapine (25%) ;
- 2 par de l'halopéridol (16,7%) ;
- 2 par du tiapride (16,7%) ;
- 1 par de la cyamémazine (8,3%) ;
- 1 par de la clozapine (8,3%) ;
- 1 par de l'olanzapine et de la cyamémazine (8,3%) ;
- 1 par de la cyamémazine et du sulpiride (8,3%) ;
- 1 est traité par de la rispéridone (8,3%).

Parmi les 6 patients atteints d'une démence vasculaire seule et recevant des neuroleptiques :

- 3 sont traités par de la rispéridone (50%) ;
- 1 par de l'olanzapine (16,7%) ;
- 1 par de l'halopéridol (16,7%) ;
- 1 par de la cyamémazine (16,7%).

Parmi les 22 patients atteints d'un autre type de démence seule et recevant des neuroleptiques :

- 6 sont traités par de la rispéridone (27,3%) ;
- 2 par de la pipampérone (9,1%) ;
- 2 par du tiapride (9,1%) ;
- 1 par de la cyamémazine (4,5%) ;
- 1 par de la clozapine (4,5%) ;
- 1 par du thioridazine (4,5%) ;
- 1 par de la rispéridone et du tiapride (4,5%) ;
- 1 par du tiapride et de la cyamémazine (4,5%).

Les neuroleptiques atypiques sont plus prescrits dans le cadre de la maladie d'Alzheimer et dans la démence vasculaire. Les patients dont la maladie d'Alzheimer est prise en charge par des anticholinestérasiques reçoivent plus de neuroleptiques atypiques que ceux dont la maladie d'Alzheimer n'est pas traitée.

3) Tolérance des neuroleptiques chez le sujet âgé

De plus en plus, le sujet âgé présente plusieurs pathologies, est polymédiqué et est donc exposé à un risque iatrogénique important. Dans notre étude, le nombre de médicaments pris par chaque patient est en moyenne de 5, le maximum étant de 15 et le minimum de 0. De nombreuses modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques imposent chez le sujet âgé une adaptation des doses (12). La cinétique des neuroleptiques est peu connue chez le sujet âgé, mais il semble que ce soit essentiellement des modifications pharmacodynamiques qui importent et justifient l'utilisation de faibles doses chez le sujet âgé. Les effets secondaires sont d'autant plus sévères que les doses sont élevées.

Dans cette étude, la moitié des patients est traitée par neuroleptiques et il est donc important d'être très vigilant concernant les effets indésirables observés. Les principaux effets indésirables qui se sont manifestés au cours de l'étude sont répertoriés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Principaux effets indésirables observés en fonction du neuroleptique prescrit

	Sédation	Myoclonies	Dyskinésie buccofaciale	Constipation	Hypersalivation	Chutes	Hypotension	Malaise vagal	TOTAL
chlorpromazine LARGACTIL®									
cyamémazine TERCIAN®	5		1	4		3	5	1	19
propériciazine NEULEPTIL®							1		1
thioridazine MELLERIL®									
halopéridol HALDOL®	2		1	2	1	2	1		9
pipampérone DIPIPERON®	1			1					2
sulpiride DOGMATIL®	0								
tiapride TIAPRIDAL®	2			8		2	4		16
rispéridone RISPERDAL®	10	1	1	5	2	2	7	2	30
olanzapine ZYPREXA®	3			4		3	2	2	14
clozapine LEPONEX®	1				1				2
TOTAL	24	1	3	24	4	12	20	5	93

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : la sédation, la constipation, les chutes et l'hypotension. Les effets indésirables se manifestent de manière égale dans les deux classes de neuroleptiques (46 effets indésirables pour les neuroleptiques atypiques contre 47 pour les neuroleptiques typiques). Les résultats obtenus ci-dessus se rapprochent des données actuelles répertoriées dans le RCP du médicament indiqué dans le dictionnaire VIDAL :

➤ l'effet sédatif et l'hypotension :

- les neuroleptiques atypiques sont responsables de 60% des cas de sédation et de 45% des cas d'hypotension ;
- les neuroleptiques typiques sont responsables de 40% des cas de sédation et de 55% des cas d'hypotension ;
 - parmi les neuroleptiques typiques, les neuroleptiques dits sédatifs (cyamémazine, pipampérone, tiapride) sont responsables de 80% des cas de sédation et de 82% des cas d'hypotension ;

➤ la constipation :

- les neuroleptiques typiques dits sédatifs sont responsables de 54% des cas de constipation et pour le tiapride, la constipation est l'effet indésirable le plus fréquent ;
- les neuroleptiques atypiques sont responsables de 37,5% des cas de constipation ;

➤ l'hypersalivation :

- les neuroleptiques atypiques sont responsables de 3 cas d'hypersalivation sur 4.

➤ le malaise vagal est surtout observé avec les neuroleptiques atypiques.

En proportion les neuroleptiques atypiques entraînent moins d'effets indésirables que les neuroleptiques typiques et présentent donc un grand intérêt pour les années à venir.

Pour les neuroleptiques atypiques :

- 39 prescriptions de rispéridone entraînent 30 effets indésirables ;
- 16 prescriptions d'olanzapine entraînent 14 effets indésirables ;
- 6 prescriptions de clozapine entraînent 2 effets indésirables.

Pour les neuroleptiques typiques :

- 17 prescriptions d'halopéridol entraînent 9 effets indésirables ;
- 19 prescriptions de tiapride entraînent 16 effets indésirables ;
- 13 prescriptions de cyamémazine entraînent 19 effets indésirables ;
- 6 prescriptions de pipampérone entraînent 2 effets indésirables.

Tableau 13 : Tolérance des neuroleptiques chez le sujet âgé traité pour la maladie d'Alzheimer par 1 des 4 médicaments suivants, prescrits seuls ou en association : donepezil, rivastigmine, galantamine, mémantine

NRL Tt mal. Alzheimer	rispéridone	olanzapine	cyamémazine	halopéridol	pipampérone	tiapride	TOTAL
donepezil ARICEPT®	5 3		1	2 1		3	11 4
rivastigmine EXELON®	2 1	1 1			1		4 2
galantamine REMINYL®	2 1	1 1				2 2	5 4
galantamine REMINYL® associé à la mémantine EBIXA®	1					1 1	2 1
TOTAL	10 5	2 2	1	2 1	1	6 3	22 11

Parmi les 116 patients atteints de la maladie d'Alzheimer seulement 51 sont pris en charge par un traitement spécifique de cette maladie (donepezil, rivastigmine, galantamine, mémantine). Sur ces 51 patients, 22 sont traités par un neuroleptique. En rouge, figure le nombre de patients présentant un ou plusieurs effets indésirables.

Dans ce cadre, les neuroleptiques les plus prescrits sont la rispéridone et le tiapride qui semblent d'ailleurs entraîner moins d'effets indésirables. Parmi les traitements de la maladie d'Alzheimer, le donepezil est le plus prescrit et le mieux toléré.

Parmi l'ensemble des prescriptions de neuroleptiques chez le patient atteint de la maladie d'Alzheimer, 3 ont été interrompues et 4 ont été diminuées à cause des effets indésirables. Les prescriptions qui ont nécessité l'arrêt du traitement sont :

- une prescription d'olanzapine qui a entraîné un malaise vagal avec chute, sueur et pâleur ;
- une prescription de tiapride qui a entraîné une sédation et une dépression ;
- une prescription d'halopéridol qui a entraîné des chutes avec vertiges.

Les prescriptions qui ont nécessité une diminution de posologie sont :

- deux prescriptions de cyamémazine qui ont entraîné une sédation ;
- deux prescriptions de rispéridone qui ont entraîné une sédation.

Au cours de l'étude, 13 patients sont décédés, mais la cause n'est pas toujours renseignée. Parmi ces patients :

- 6 étaient traités par des neuroleptiques :
 - 4 par de la rispéridone dont 1 est décédé d'une infection sévère ;
 - 1 par du tiapride ;

- 1 par de la clozapine décédé d'un oedème aigu du poumon ;
- 1 était atteint de la maladie d'Alzheimer ;
- 1 était atteint de la maladie de Parkinson ;
- 5 patients n'étaient pas traités par des neuroleptiques et ne présentaient pas de maladies neuropsychiatriques : maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, démence vasculaire :
 - 1 est décédé d'une infection pulmonaire ;
 - 1 est décédé d'un anévrisme.

Le tiapride est le seul neuroleptique à posséder l'AMM spécifique pour l'agitation chez le sujet âgé et la rispéridone a montré son efficacité dans de nombreuses études sur les troubles du comportement chez le sujet âgé d'où leur utilisation. L'importance de leur prescription s'explique aussi par le fait qu'ils entraînent moins d'effets indésirables.

Par rapport aux résultats de cette étude sur la tolérance des neuroleptiques, les deux classes de neuroleptiques gardent leur intérêt. Les médicaments qui semblent les plus intéressants sont la rispéridone pour les neuroleptiques atypiques car la clozapine a de nombreux effets indésirables notamment hématologiques mais non renseignés dans cette étude et l'halopéridol pour les neuroleptiques typiques car la pipampérone n'est pas conseillée dans les troubles du comportement.

Les effets indésirables observés lors de l'étude sont tous des effets connus, répertoriés et attendus, nécessitant un traitement spécifique, une adaptation posologique et exceptionnellement un arrêt de traitement. Aucun effets nouveaux, graves et/ou inattendus n'a été observé. La surveillance de chaque patient (NFS, ECG...) n'a pas mis en évidence d'effets indésirables spécifiques.

Aucun des décès survenus dans la période d'observation n'est attribuable au traitement.

CONCLUSION

Le vieillissement de la population et l'absence de facteur de risque facilement maîtrisable, font du syndrome démentiel une entité clinique que l'on rencontre, et que l'on rencontrera de plus en plus souvent. L'évolution croissante du nombre de cas en France prévue pour les prochaines décennies, fait des démences un enjeu majeur de santé publique. Dès lors, la reconnaissance de ce syndrome ne devrait plus être réservée aux seuls gériatres ou aux seuls neurologues. Il existe aujourd'hui des règles et des outils qui permettent d'aboutir à un diagnostic précis et donc d'initier une prise en charge adaptée. Cette démarche diagnostique doit aller au-delà de la simple identification d'une pathologie cérébrale : elle doit inclure le bilan du retentissement du syndrome démentiel sur l'entourage et le bilan des complications que sont les troubles nutritionnels, les troubles du comportement...

Parmi ces démences, la maladie d'Alzheimer est la plus fréquente et sa prise en charge adaptée et précoce permet un maintien à domicile prolongé et de bonne qualité. La mise au point de traitements efficaces est prévue dans un avenir relativement proche. Il importe donc de mieux en connaître les stades initiaux pour permettre aux patients et à leur famille de bénéficier le plus tôt possible des avancées pharmacologiques attendues.

Les traitements des troubles du comportement disponibles aujourd'hui sont nombreux et notre étude a démontré l'importance des neuroleptiques. La prescription des neuroleptiques chez le sujet âgé peut être réalisée à la condition d'évaluer le rapport bénéfice obtenu et risque encouru. Dans toutes les indications, le neuroleptique est débuté à doses minimales (quart de la dose chez l'adulte) et augmenté de façon très progressive. Les effets secondaires doivent être constamment recherchés. Les antipsychotiques ont une place chez le sujet âgé en raison de leur assez bonne tolérance, à condition d'être utilisés à bon escient.

En Juin 2004, le risque de surmortalité par accident vasculaire cérébral chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et traités par neuroleptiques était souligné par l'AFSSAPS. Malgré le risque admis d'AVC chez les patients âgés ayant une maladie d'Alzheimer, parce que les troubles du comportement deviennent prédominants ou sont incompatibles avec le maintien en institution, un traitement par un neuroleptique est souvent jugé indispensable. Le choix du traitement adapté au trouble, prenant en compte les antécédents du patient avec une adaptation posologique et une surveillance accrue, a permis dans notre étude d'améliorer l'état clinique sans augmentation du risque vital.

Les neuroleptiques sont souvent prescrits lors de troubles du comportement tels que : symptômes psychotiques, comportements aberrants, troubles de l'appétit et de l'alimentation, agitation et agressivité.

Les antidépresseurs type ISRS et IRSNA sont souvent utilisés dans les troubles du comportement tels que : dépression, apathie, indifférence, irritabilité, instabilité de l'humeur et anxiété et représentent une bonne alternative aux neuroleptiques lorsque ceux-ci sont contre indiqués.

Les patients dont la maladie d'Alzheimer est prise en charge par des anticholinestérasiques reçoivent plus de neuroleptiques atypiques que ceux dont la maladie d'Alzheimer n'est pas traitée.

Les neuroleptiques les plus intéressants sont la rispéridone pour les neuroleptiques atypiques et l'halopéridol pour les neuroleptiques typiques car ils entraînent moins d'effets indésirables que les autres neuroleptiques. Les neuroleptiques atypiques ont montré une meilleure tolérance par rapport aux neuroleptiques typiques. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : la sédation, la constipation, les chutes et l'hypotension. Les effets indésirables observés lors de l'étude sont tous des effets connus, répertoriés et attendus, nécessitant un traitement spécifique, une adaptation posologique et exceptionnellement un arrêt de traitement. Aucun effets nouveaux, graves et/ou inattendus n'a été observé. La surveillance de chaque patient (NFS, ECG...) n'a pas mis en évidence d'effets indésirables spécifiques. Aucun des décès survenus dans la période d'observation n'est attribuable au traitement.

ANNEXES

Annexe 1 : Le M.M.S.E. : Mini Mental State Examination (version consensuelle du GRECO : Groupe de Recherche et d'Evaluations COgnitives) score total de 0 à 30 points

Orientation / 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est situé ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage / 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- | | | | | |
|------------|----|----------|----|------------|
| 11. Cigare | | - Citron | | - Fauteuil |
| 12. Fleur | ou | - Clé | ou | - Tulipe |
| 13. Porte | | - Ballon | | - Canard |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul / 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

14. 93
15. 86
16. 79

17. 72
18. 65

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :
Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel / 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

19. Cigare		- Citron		- Fauteuil
20. Fleur	ou	- Clé	ou	- Tulipe
21. Porte		- Ballon		- Canard

Langage / 8

Montrer un crayon.

22. Quel est le nom de cet objet ?*

Montrer votre montre.

23. Quel est le nom de cet objet ?**

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,

26. Pliez-la en deux,

27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère :

« FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

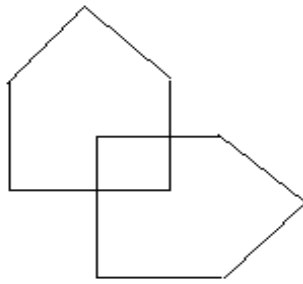
Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

Praxies constructives / 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander:

30. « Voulez-vous recopier ce dessin? »



Annexe 2 : L'échelle IADL/IADL-E : Instrumental Activities of Daily Living (1ère et 2ème partie)

Échelle de soins personnels - IADL 1^o partie

Nom	Prénom
Sexe	Âge
Date	Examineur

Code

A - Continence

- 1 - Va aux toilettes tout seul et n'est pas incontinent. ☐
- 2 - A besoin d'être aidé pour demeurer propre, d'être souvent sollicité à veiller à son hygiène, ou a de rares accidents (une fois par semaine maximum).
- 3 - Se souille pendant son sommeil, plus d'une fois par semaine.
- 4 - Se souille alors qu'il est éveillé et plus d'une fois par semaine.
- 5 - Aucun contrôle sphinctérien, anal ou vésical.

B - Alimentation

- 1 - Mange sans assistance. ☐
- 2 - Mange avec une légère assistance pendant les repas et avec une préparation particulière de la nourriture et/ou a besoin d'aide pour s'essuyer après les repas.
- 3 - Est souvent négligé et a souvent besoin d'assistance pour se nourrir.
- 4 - A besoin d'une assistance importante à tous les repas.
- 5 - Ne parvient pas du tout à se nourrir et s'oppose aux tentatives des autres pour le nourrir.

C - Habillement

- 1 - S'habille, se déshabille, choisir ses vêtements dans sa garde-robe. ☐
- 2 - S'habille et se déshabille avec une assistance légère.
- 3 - A besoin d'une assistance modérée pour s'habiller ou choisir ses vêtements.
- 4 - A besoin d'une assistance importante pour s'habiller, mais coopère aux efforts des autres.
- 5 - Est complètement incapable de s'habiller et s'oppose aux efforts des autres pour l'aider.

D - Soins personnels (apparence nette et soignée, mains, visage, vêtements, etc.)

- 1 - Toujours habillé proprement et bien soigné sans assistance.
- 2 - Se soigne convenablement avec une assistance légère et occasionnelle, par exemple pour se raser. ☐
- 3 - A besoin d'une assistance modérée et régulière ou d'une surveillance pour ses soins personnels.
- 4 - A besoin qu'on s'occupe totalement de ses soins personnels mais peut se maintenir propre après cela.
- 5 - Réduit à néant tous les efforts des autres pour lui conserver une bonne hygiène personnelle.

E - Mobilité

- 1 - Va se promener dans des parcs ou en ville. ☐
- 2 - Se déplace à l'intérieur de sa résidence ou autour du pâé de maison.
- 3 - Se déplace avec l'aide :
 - a) d'une canne,
 - b) d'une béquille,
 - c) d'une chaise roulante :
 - y sort et y rentre sans aide,
 - a besoin d'aide pour y rentrer et en sortir.
- 4 - S'assied sans assistance sur une chaise ou une chaise roulante, mais ne peut se lever et en sortir sans aide.
- 5 - Grabataire plus de la moitié du temps.

F - Toilette

- 1 - Se lave tout seul sans aide (bain, douche, gant de toilette). ☐
- 2 - Se lave tout seul si on l'aide à entrer ou à sortir de la baignoire.
- 3 - Ne se lave que le visage et les mains, mais ne peut se baigner.
- 4 - Ne se lave pas seul, mais coopère quand on le lave.
- 5 - Ne se lave pas tout seul et résiste aux efforts déployés pour le maintenir propre.

Les activités instrumentales de la vie quotidienne - IADL-E - 2^e partie

Consigne

Cette échelle doit être remplie par un membre du personnel, médico-social en utilisant une ou plusieurs des sources d'information suivantes : le malade, sa famille, ses amis.

Donner la réponse "ne s'applique pas" lorsque le patient n'a eu que rarement, ou jamais, l'occasion d'effectuer l'activité dont il s'agit. (par exemple, un patient homme peut n'avoir jamais fait la lessive). Lorsque vous n'avez pas d'informations ou des informations peu sûres, notez "ne peut pas être coté".

I - Utiliser le téléphone 1 - Se sert du téléphone de sa propre initiative. <input style="float: right;" type="checkbox"/> Recherche des numéros et les compose, etc. 2 - Compose seulement quelques numéros de téléphone bien connus. 3 - Peut répondre au téléphone, mais ne peut pas appeler. 4 - Ne se sert pas du tout du téléphone. * Ne peut pas être coté, n'a pas l'occasion de se servir du téléphone.	VI - Utiliser les transports 1 - Voyage tout seul en utilisant les transports publics, le taxi, ou bien en conduisant sa propre voiture. <input style="float: right;" type="checkbox"/> 2 - Utilise les transports publics à condition d'être accompagné. 3 - Ses déplacements sont limités au taxi ou à la voiture, avec l'assistance d'un tiers. 4 - Ne se déplace pas du tout à l'extérieur. * Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, n'a pas l'occasion de voyager.
II - Faire des courses 1 - Peut faire toutes les courses nécessaires de façon autonome. <input style="float: right;" type="checkbox"/> 2 - N'est indépendant que pour certaines courses. 3 - A besoin d'être accompagné pour faire ses courses. 4 - Est complètement incapable de faire des courses. * Ne peut pas être coté, ne s'applique pas.	VII - Prendre des médicaments 1 - Prend ses médicaments tout seul, à l'heure voulue et à la dose prescrite. <input style="float: right;" type="checkbox"/> 2 - Est capable de prendre tout seul ses médicaments, mais a des oublis occasionnels. 3 - Est capable de prendre tout seul ses médicaments s'ils sont préparés à l'avance. 4 - Est incapable de prendre ses médicaments. * Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, aucun médicament prescrit ou autorisé, n'a aucune responsabilité concernant son traitement.
III - Préparer des repas 1 - Peut à la fois organiser, préparer et servir des repas de façon autonome. <input style="float: right;" type="checkbox"/> 2 - Peut préparer des repas appropriés si les ingrédients lui sont fournis. 3 - Peut réchauffer et servir des repas précutés ou préparer des repas, mais ne peut pas suivre le régime qui lui convient. 4 - A besoin qu'on lui prépare et qu'on lui serve ses repas. * Ne peut pas être coté, ne s'applique pas.	VIII - Gérer ses finances 1 - Gère ses finances de manière indépendante (tient son budget, libelle des chèques, paye son loyer et ses factures, va à la banque). Perçoit et contrôle ses revenus. <input style="float: right;" type="checkbox"/> 2 - Gère ses finances de manière indépendante, mais oublie parfois de payer son loyer ou une facture, ou met son compte bancaire à découvert. 3 - Parvient à effectuer des achats journaliers, mais a besoin d'aide pour s'occuper de son compte en banque ou pour des achats importants. Ne peut pas rédiger des chèques ou suivre en détail l'état de ses dépenses. 4 - Est incapable de s'occuper d'argent. * Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, n'a pas l'occasion de manier de l'argent.
IV - Faire le ménage 1 - Fait le ménage seul ou avec une assistance occasionnelle (par exemple, pour les gros travaux ménagers). <input style="float: right;" type="checkbox"/> 2 - Exécute des tâches quotidiennes légères, comme faire la vaisselle, faire son lit. 3 - A besoin d'aide pour tous les travaux d'entretien de la maison. 4 - Ne participe à aucune tâche ménagère. * Ne peut pas être coté, ne s'applique pas.	IX - Bricoler et entretenir la maison 1 - Peut réaliser tout seul la plupart des travaux et bricolage (réparer la tuyauterie, réparer un robinet qui fuit, entretenir la chaudière et les radiateurs, réparer les gouttières...). <input style="float: right;" type="checkbox"/> 2 - A besoin d'une aide ou de directives pour réaliser quelques réparations domestiques. 3 - Peut uniquement réaliser des travaux de bricolage élémentaires, ou des travaux tels que suspendre un cadre ou tondre la pelouse. 4 - Est incapable de bricoler ou d'entretenir sa maison. * Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, n'a pas l'occasion de bricoler.
V - Faire la lessive 1 - Fait sa propre lessive. <input style="float: right;" type="checkbox"/> 2 - Peut faire le petit linge, mais a besoin d'une aide pour le linge plus important tel que draps ou serviettes. 3 - Nettoie et rince le petit linge, chaussettes, etc. 4 - La lessive doit être faite par des tiers. * Ne peut pas être coté, ne s'applique pas.	

Score Global

Annexe 3 : Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer du NINCDS/ADRDA (D'après McKhann G. et al., 1984)(33)

1. Les critères pour le diagnostic clinique de "maladie d'Alzheimer probable" sont :

- une démence diagnostiquée sur les données de la clinique et documentée par le Mini Mental Test, l'échelle de démence de Blessed ou d'autres similaires et confirmée ultérieurement par des tests neuropsychologiques appropriés ;
- des altérations portant sur au moins 2 fonctions cognitives ;
- une altération progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives ;
- l'absence de troubles de la conscience ;
- un début entre 40 et 90 ans, le plus souvent après 65 ans ; et une absence d'affections systémiques ou cérébrales qui pourraient, directement ou indirectement, rendre compte d'altérations progressives de la mémoire ou de la cognition.

2. Le diagnostic de "maladie d'Alzheimer probable" est basé sur :

- une détérioration progressive des fonctions cognitives spécifiques comme le langage (aphasie), les habiletés motrices (apraxie), la perception (agnosie) ;
- une altération des activités quotidiennes et des perturbations des schémas comportementaux ;
- des antécédents familiaux de troubles similaires, surtout si une confirmation histologique a été apportée ;
- les résultats des examens paracliniques :
 - LCR normal selon les techniques standards ;
 - EEG normal ou présentant des altérations non spécifiques (augmentation des activités à type d'ondes lentes) ;
 - mise en évidence d'une atrophie cérébrale au scanner X, avec documentation de la progressivité de cette évolutivité par plusieurs examens consécutifs.

3. D'autres manifestations cliniques sont compatibles avec le diagnostic de "maladie d'Alzheimer probable", après exclusion des autres causes de démence :

- présence de plateaux dans la progression de la maladie ;
- symptômes associés de dépression, insomnie, incontinence, délire, illusions, hallucinations, exacerbation brutale de manifestations verbales, émotionnelles ou physiques, troubles sexuels, amaigrissement ;
- autres anomalies neurologiques notamment lorsque la maladie est à un stade avancé (hypertonie, myoclonies, troubles de la marche...) ;
- crises épileptiques possibles à un stade avancé ;

- scanner X normal pour l'âge.

4. Éléments qui plaident contre le diagnostic de "maladie d'Alzheimer probable"

- début soudain ;
- signes neurologiques focaux (hémiparésie, déficit sensitif, déficit du champ visuel), troubles de la coordination survenant précocement en cours d'évolution ;
- crises d'épilepsie ou troubles de la marche dès le début de la maladie.

5. Le diagnostic de "maladie d'Alzheimer possible" peut être porté :

- sur la base d'un syndrome démentiel, en l'absence d'autres étiologies reconnues de démence (affections neurologiques, psychiatriques ou maladie générale) et en présence de formes atypiques dans leur mode de début, leur présentation clinique ou leur évolution ;
- en présence d'une seconde affection générale ou neurologique, qui pourrait causer la démence mais qui n'est pas considérée comme actuellement et dans le cas considéré responsable de cette démence ;
- dans le cadre de la recherche clinique, ce diagnostic doit être retenu lorsqu'un déficit cognitif est isolé et s'aggrave progressivement en l'absence d'autre cause identifiable.

6. Les critères pour le diagnostic de "maladie d'Alzheimer certaine" sont :

- les critères cliniques pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable ;
- la mise en évidence d'altérations histopathologiques caractéristiques obtenue par biopsie ou autopsie.

Annexe 4 : Premier outil permettant de classer en sept stades l'évolution de la maladie d'Alzheimer ; la balance globale de détérioration (Global Deterioration Scale, G.D.S., REISBERG 1982)

L'Echelle de Détérioration Globale a été développée par Barry Reisberg afin de donner un aperçu général des stades du fonctionnement cognitif chez les patients présentant une démence dégénérative primaire. Le processus morbide est subdivisé en 7 stades. Les stades 1 à 4 sont les « stades de prédémence et de démence légère » ; aux stades 5 à 7, le sujet ne peut plus vivre de manière autonome sans aide. Dans l'échelle GDS, chaque stade est chiffré, son contenu est décrit en détail mais également résumé.

L'observation comportementale du patient dément par les soignants leur permet de préciser le niveau d'évolution de la maladie selon l'échelle GDS.

Stade 1

Pas de déficit cognitif (adulte normal).

Pas de plaintes subjectives.

Pas de déficits évidents lors d'un entretien.

Stade 2

Très léger déficit cognitif (trouble de la mémoire ou sujet âgé normal).

Il existe des plaintes subjectives de problèmes mnésiques, tels que : l'oubli de l'endroit où on a déposé des objets familiers, l'oubli de noms bien connus. Lors d'un entretien, on n'observe pas de troubles mnésiques objectifs et il n'y a pas d'interférence avec les activités professionnelles ou sociales quotidiennes. Le sujet s'inquiète cependant légèrement du problème.

Stade 3

Léger ralentissement cognitif (stade précoce de confusion ou démence d'Alzheimer débutante).

Les premiers déficits deviennent manifestes dans au moins l'un des domaines suivants:

- désorientation avec difficulté à trouver son chemin dans un environnement moins bien connu ;
- les collègues de travail s'aperçoivent d'une baisse de l'efficacité professionnelle ;
- des problèmes commencent à se manifester pour trouver les mots, les noms. Les proches ont remarqué les difficultés ;
- le sujet peut lire un texte mais n'en retient que peu de choses ;
- le patient commence à éprouver une difficulté à se rappeler les noms de personnes qui lui sont présentées pour la première fois ;
- le patient peut perdre ou placer des objets de valeur à des endroits inopportuns ;
- les difficultés de concentration sont évidentes à l'examen clinique.

Stade 4

Déficit cognitif modéré mis en évidence à l'interrogatoire orienté (stade de confusion ou démence d'Alzheimer légère).

Lors d'un entretien, il existe un déficit manifeste dans les domaines suivants:

- méconnaissance d'événements récents ou en cours d'actualité ;

- lacunes dans l'énumération des antécédents personnels ;
- troubles de la concentration lors de calculs répétitifs simples ;
- difficultés pour voyager de manière autonome, gérer les affaires financières...

En général, il n'y a pas de troubles au niveau de :

- l'orientation dans le temps et l'espace ;
- la reconnaissance des membres de la famille et des connaissances personnelles ;
- la possibilité de voyager vers des destinations bien connues ;
- l'incapacité à réaliser des tâches complexes.

La négation des troubles ou leur non-conscience sont fréquemment rencontrées ainsi qu'un épuisement de l'activité et l'évitement des situations de concurrence.

Stade 5

Régression cognitive modérément sévère (stade débutant de la démence ou démence d'Alzheimer modérée).

Le patient ne peut s'assumer seul.

Lors de l'entretien, il ne peut se souvenir d'événements importants tels que :

- son adresse ou son numéro de téléphone ;
- le nom de ses proches (ex. petits-enfants) ;
- le nom de l'école qu'il a fréquentée.

La désorientation temporo-spatiale est fréquente. Une personne ayant reçu une bonne formation scolaire éprouve des difficultés à réaliser des soustractions répétitives simples (soustraire à plusieurs reprises le chiffre 4 du nombre 40 ou le chiffre 2 à partir de 20).

A ce stade, les personnes gardent la notion des faits majeurs qui les intéressent ou intéressent les autres. Elles se souviennent du nom de leur conjoint, de celui de leurs enfants et de leur propre nom. Elles n'ont pas besoin d'aide pour se laver ou manger, mais peuvent avoir des difficultés à s'habiller correctement.

Stade 6

Régression cognitive sévère (démence d'Alzheimer moyennement grave).

Le patient oublie régulièrement le nom du conjoint dont il dépend totalement. Il n'est pas conscient des événements et son rythme nyctéméral est très perturbé. Le patient réagit à l'appel de son nom. Il distingue ses proches des étrangers.

Des troubles de la personnalité et de l'humeur peuvent se produire en alternance avec :

- des idées délirantes et des hallucinations (délire de culpabilité, le sujet parle parfois à des personnes imaginaires ou à son propre reflet dans le miroir) ;
- des symptômes obsessionnels tels que le fait de nettoyer des objets de manière répétée ;
- des troubles anxieux, de l'agitation et même un comportement agressif chez des personnes auparavant calmes ;
- de l'indécision, une perte de la capacité d'aller droit au but, parce qu'une pensée ne peut être poursuivie suffisamment longtemps pour mener une tâche à bonne fin.

Stade 7

Régression cognitive très sévère (stade terminal de la démence d'Alzheimer).

Toutes les possibilités verbales sont perdues.

En général, il n'y a plus de langage, seulement des grognements.

Il existe une incontinence urinaire et le sujet a besoin d'aide pour aller aux toilettes et s'alimenter.

Les activités psychomotrices de base ne sont plus possibles (marcher, rester assis et contrôler les mouvements de la tête). Le cerveau semble ne plus contrôler le corps.

L'atteinte corticale est globale, des signes neurologiques sont présents.

Annexe 5 : La C.M.A.I. ; COHEN MANSFIELD's Agitation Inventory. (liste de 29 troubles cotés de 1 à 7 en fonction de leur intensité, 1986) (42)

Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)

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

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

ad1149 : monique I m bon

Annexe 6 : L'échelle Q.D.C. ; Questionnaire de Dyscontrôle Comportemental (LEBERT F. et al. 1996) (42).

Il répertorie les différents domaines des troubles du comportement en réponses simples ou binaires. Il ne quantifie pas les troubles, il s'agit d'un outil de terrain et pas de protocole.

Questionnaire à remplir avec le soignant principal d'un patient dément (adapté pour la maladie d'Alzheimer).

Répondre **oui** à la rubrique si au moins une des propositions est vraie

Grignotage sucré :

- Grignote-t-il entre les repas des aliments sucrés qu'il va lui-même chercher, parfois même en cachette ?

- Vous en demande-t-il au moins 2 fois dans la journée alors que ce n'était pas dans ses habitudes avant ses troubles de mémoire ?

Non ☐ Oui ☐

Hypersomnie :

- Dort-il facilement plus d'une heure pour la sieste ?

- S'endort-il dans la matinée ?

Non ☐ Oui ☐

Hallucinations :

- Lui arrive-t-il de voir des personnes qu'il peut décrire alors qu'il n'y a personne ?

- Lui arrive-t-il de voir des animaux ou de ramasser des objets alors qu'il n'y a rien ?

- L'avez-vous déjà vu parler à quelqu'un alors qu'il n'y a personne à ses côtés ?

Non ☐ Oui ☐

Troubles des perceptions :

- Lui arrive-t-il de parler dans le miroir ?

- De croire que les personnes à la télévision peuvent entendre ses propos ou ceux de ses proches ?

- De croire que tel ou tel objet vu de loin (ex : une cheminée) est une personne ?

- D'entendre des bruits qu'il imagine être en rapport avec des personnes imaginaires présentes dans la maison ?

- Reconnaît-il toujours sa maison ?

- Parle-t-il de parents morts comme s'ils étaient vivants ?

Non ☐ Oui ☐

Délire interprétatif :

- Croit-il qu'on lui veut du mal ?

- Qu'on va le voler ?

- Est-il devenu jaloux ?

- Se fait-il des idées sur telle ou telle personne ?

Non ☐ Oui ☐

Sundowning :

- Est-il moins calme ou plus agité en fin d'après-midi ?

- Ses troubles du comportement sont-ils plus importants après 16 heures ?

Non ☐ Oui ☐

Irritabilité :

- Se met-il facilement en colère pour de simples remarques ?

- Lorsqu'on le force à faire quelque chose de banal ?

Non ☐ Oui ☐

Tasikinésie :

- A-t-il du mal à rester assis ?

- Est-il toujours en mouvement ?

- A-t-il du mal à rester assis durant tout le repas ?

- A-t-il du mal à rester assis devant la télévision même avec un proche ?

Non ☐ Oui ☐

Désinhibition :

- A-t-il des propos déplacés, malhonnêtes, qu'il n'aurait jamais tenu avant sa maladie ?

- A-t-il moins de pudeur ?

Non ☐ Oui ☐

Négligence :

- Se laisse-t-il aller physiquement pour son hygiène corporelle, la tenue et l'harmonie de ses vêtements, l'état de ses cheveux, par rapport à ses habitudes antérieures ?

Non ☐ Oui ☐

Tristesse :

- Est-il triste quelque soit le moment de la journée ? (à aucun moment vous n'arrivez à le faire sourire)

Non ☐ Oui ☐

Hyperémotivité :

- A-t-il plus facilement la larme à l'oeil, lorsque de la famille vient le voir, lorsqu'il regarde un film triste, des photos ou lorsqu'il n'arrive pas à faire telle ou telle chose ?

Non ☐ Oui ☐

Exaltation :

- Est-il devenu plus gai (rit et plaisante facilement) qu'auparavant et, cela indépendamment du contexte comme s'il n'était plus touché par les évènements tristes ?

Non ☐ Oui ☐

Apathie :

- Doit-il être tout le temps stimulé pour pouvoir initier des gestes de la vie quotidienne (débuter sa toilette, se mettre à table, manger, sortir....) ?

- A-t-il tendance à ne plus bouger de son fauteuil ?

Non ☐ Oui ☐

Anxiété :

- Se fait-il maintenant du souci pour tout ?

- A-t-il du mal à rester seul car il a toujours besoin de la présence d'un proche pour le rassurer ?

Non ☐ Oui ☐

Annexe 7 : L'échelle N.P.I. (Neuro Psychiatric Inventory) (développé aux USA par CUMMINGS en 1994) (8) (42)

Cette échelle a été développée pour recueillir des informations sur la présence ou l'absence des troubles psychopathologiques chez des patients souffrant de pathologie psychiatrique, en

particulier dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, ou de symptômes apparentés. L'outil comprend un descriptif très précis de chaque trouble du comportement, les questions à poser pour les repérer et les évaluer. Il peut être effectué par des non professionnels. Il permet de quantifier de façon assez précise l'évolution longitudinale dans le temps des troubles du comportement, et peut mettre en évidence l'efficacité de tel ou tel médicament sur tel ou tel trouble.

L'échelle d'évaluation explore douze domaines neuro-psychiatriques communs dans les démences : idées délirantes, hallucinations, agitation/agressivité, dépression/dysphorie, anxiété, exaltation/euphorie, apathie/indifférence, impulsivité, irritabilité/labilité émotionnelle, comportement moteur aberrant, troubles du sommeil, troubles de l'appétit.

Chaque symptôme est évalué dans sa fréquence, cotée de 1 à 4 :

- 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 tous les jours.

La sévérité de chaque trouble est cotée :

- 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, insensibles à l'intervention du soignant.

Dans chacun des domaines explorés le score est déterminé en multipliant la fréquence par la sévérité. Le score total du NPI est calculé en additionnant tous les scores des domaines comportementaux.

Par ailleurs, est évalué, à côté du score NPI, le retentissement sur l'entourage des troubles du comportement. Ce retentissement correspond au point auquel ce comportement est perturbant sur un plan émotionnel, tant sur le soignant que sur les aidants.

0- Pas du tout

1- De façon minime

2- Légèrement

3- Modérément

4- Sévèrement

5- Très sévèrement ou extrêmement

A. Idées délirantes

Le patient/la patiente croit-il/elle des choses dont vous savez qu'elles ne sont pas vraies ? Par exemple, insiste-t-il/elle sur le fait que des gens essaient de lui faire du mal ou de le/la voler. A-t-il/elle dit que des membres de sa famille ne sont pas les personnes qu'ils prétendent être ou qu'ils ne sont pas chez eux dans sa maison ? Je ne parle pas d'une simple attitude soupçonneuse ; ce qui m'intéresse c'est de savoir si le patient/la patiente est vraiment convaincu de la réalité de ces choses.

NON (Passez à la question préliminaire suivante)

OUI (Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le patient/la patiente croit-il/elle être en danger ou que les autres ont l'intention de lui faire du mal ?
2. Le patient/la patiente croit-il/elle que les autres le/la volent ?
3. Le patient/la patiente croit-il/elle que sa conjointe/son conjoint a une liaison ?
4. Le patient/la patiente croit-il/elle que des hôtes indésirables vivent sous son toit ?
5. Le patient/la patiente croit-il/elle que sa conjointe/son conjoint ou d'autres personnes ne sont pas ceux qu'ils prétendent être ?
6. Le patient/la patiente croit-il/elle qu'il/elle n'est pas chez lui/elle dans la maison où il/elle habite ?
7. Le patient/la patiente croit-il/elle que des membres de sa famille ont l'intention de l'abandonner ?
8. Le patient/la patiente croit-il/elle que des personnes que l'on voit à la télévision ou dans les magazines sont réellement présentes dans sa maison ? [Essaye-t-il/elle de leur parler ou de communiquer avec elles ?]
9. Croit-il/elle en d'autres choses étranges que je n'aurais pas mentionnées ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de ces idées délirantes.

B. Hallucinations

Le patient/la patiente a-t-il/elle des hallucinations ? Par exemple, a-t-il/elle des visions ou entend-il/elle des voix ? Semble-t-il/elle voir, entendre ou percevoir des choses qui n'existent pas ? Je ne parle pas du simple fait de croire par erreur à certaines choses, par exemple affirmer que quelqu'un est encore en vie alors qu'il est décédé. Ce que je voudrais savoir, c'est si le patient/la patiente voit ou entend vraiment des choses qui ne sont pas réelles ?

NON (Passez à la question préliminaire suivante)

OUI (Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le patient/la patiente dit-il/elle entendre des voix ou se comporte-t-il/elle comme s'il/elle entendait des voix ?
2. Le patient/la patiente parle-t-il/elle à des personnes qui ne sont pas là ?
3. Le patient/la patiente dit-il/elle voir des choses que les autres ne voient pas ou se comporte-t-il/elle comme s'il/elle voyait des choses que les autres ne voient pas ? [des personnes, des animaux, des lumières, etc.]
4. Le patient/la patiente dit-il/elle sentir des odeurs que les autres ne sentent pas ?
5. Le patient/la patiente dit-il/elle ressentir des choses sur sa peau ou semble-t-il/elle ressentir des choses qui rampent sur lui/elle ou qui le/la touchent ?
6. Le patient/la patiente dit-il/elle avoir des goûts dans la bouche dont on ne connaît pas la cause ?

7. Le patient/la patiente décrit-il/elle d'autres sensations étranges ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de ces hallucinations.

C. Agitation/Agressivité

Y-a-t-il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente refuse de coopérer ou ne laisse pas les gens l'aider ? Est-il difficile de l'amener à faire certaines activités ?

NON (Passez à la question préliminaire suivante)

OUI (Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le patient/la patiente est-il/elle agacé(e) par les personnes qui essayent de s'occuper de lui/elle ou s'oppose-t-il/elle à certaines activités comme prendre un bain ou changer de vêtements ?

2. Le patient/la patiente est-il/elle buté(e), exige-t-il/elle que tout soit fait à sa manière ?

3. Le patient/la patiente est-il/elle peu coopératif(ve) et refuse-t-il/elle l'aide qu'on lui apporte ?

4. Le patient/la patiente a-t-il/elle d'autres comportements qui font qu'il n'est pas facile de l'amener à faire certaines activités ?

5. Le patient/la patiente crie-t-il/elle ou jure-t-il/elle avec colère ?

6. Le patient/la patiente fait-il/elle claquer les portes, donne-t-il/elle des coups de pied dans les meubles ou lance-t-il/elle des objets ?

7. Le patient/la patiente essaye-t-il/elle de frapper les autres ou de leur faire du mal

8. Le patient/la patiente montre-t-il/elle d'une autre façon son agressivité ou son agitation ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cette agitation.

D. Dépression/Dysphorie

Le patient/la patiente semble-t-il/elle triste ou déprimé(e) ? Dit-il/elle qu'il/elle se sent triste ou déprimé(e) ?

NON (Passez à la question préliminaire suivante)

OUI (Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Y-a-t-il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente pleure facilement ou sanglote, ce qui semblerait indiquer qu'il/elle est triste ?

2. Le patient/la patiente dit-il/elle ou fait-il/elle des choses indiquant qu'il/elle est triste ou qu'il/elle n'a pas le moral ?

3. Le patient/la patiente se rabaisse-t-il/elle ou dit-il/elle qu'il/elle a l'impression d'être un(e) raté(e) ?

4. Le patient/la patiente dit-il/elle qu'il/elle est quelqu'un de mauvais ou qu'il/elle mérite d'être puni(e) ?

5. Le patient/la patiente semble-t-il/elle très découragé(e) ou dit-il/elle qu'il/elle n'a pas d'avenir ?
6. Le patient/la patiente dit-il/elle qu'il/elle est un fardeau pour sa famille ou que sa famille serait bien mieux sans lui/elle ?
7. Le patient/la patiente exprime-t-il/elle son désir de mourir ou parle-t-il/elle de se suicider ?
8. Le patient/la patiente montre-t-il/elle d'autres signes de dépression ou de tristesse ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de ces idées délirantes.

E. Anxiété

Le patient/la patiente est-il/elle très nerveux(se), inquiet(ète) ou effrayé(e) sans raison apparente ?

Sembler-t-il/elle très tendu(e) ou agité(e) ? Le patient/la patiente a-t-il/elle peur d'être séparé(e) de vous ?

NON (Passez à la question préliminaire suivante)

OUI (Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le patient/la patiente dit-il/elle se faire du souci au sujet des événements prévus ?
2. Y-a-t-il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente se sent nerveux(se), incapable de se relaxer ou excessivement tendu(e) ?
3. Y-a-t-il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente a (ou se plaint d'avoir) le souffle coupé, il/elle suffoque ou soupire sans autre raison apparente que sa nervosité ?
4. Le patient/la patiente se plaint-il/elle d'avoir l'estomac noué, des palpitations ou le coeur qui cogne du fait de sa nervosité ? [Symptômes non expliqués par des problèmes de santé]
5. Le patient/la patiente évite-t-il/elle certains endroits ou certaines situations qui le/la rendent plus nerveux(se) comme par exemple circuler en voiture, rencontrer des amis ou se trouver au milieu de la foule ?
6. Le patient/la patiente est-il/elle nerveux(se) ou contrarié(e) lorsqu'il/elle est séparé(e) de vous [ou de la personne qui s'occupe de lui/elle] ? [S'agrippe-t-il/elle à vous pour ne pas être séparé(e) ?]
7. Le patient/la patiente montre-t-il/elle d'autres signes d'anxiété ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cette anxiété.

F. Exaltation de l'humeur/Euphorie

Le patient/la patiente semble-t-il/elle trop joyeux(se) ou heureux(se) sans aucune raison ? Je ne parle pas de la joie tout à fait normale que l'on éprouve lorsque l'on voit des amis, reçoit des cadeaux ou passe du temps en famille. Il s'agit plutôt de savoir si le patient/la patiente présente une bonne humeur anormale et constante, ou s'il/elle trouve drôle ce qui ne fait pas rire les autres.

NON (Passez à la question préliminaire suivante)

OUI (Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le patient/la patiente semble-t-il/elle se sentir trop bien ou être trop joyeux(se) par rapport à son état habituel ?
2. Le patient/la patiente trouve-t-il/elle drôle ou rit-il/elle pour des choses que les autres ne trouvent pas drôles ?
3. Le patient/la patiente semble-t-il/elle avoir un sens de l'humour puéril et une tendance à rire sottement ou de façon déplacée lorsqu'une personne est victime d'un incident malheureux par exemple] ?
4. Le patient/la patiente raconte-t-il/elle des blagues ou fait-il/elle des réflexions qui ne font rire personne sauf lui/elle ?
5. Fait-il/elle des farces puériles telles que pincer les gens ou prendre des objets et refuser de les rendre juste pour s'amuser ?
6. Le patient/la patiente se vante-t-il/elle ou prétend-il/elle avoir plus de qualités ou de biens qu'il/elle n'en a en réalité ?
7. Le patient/la patiente montre-t-il/elle d'autres signes révélant qu'il/elle se sent trop bien ou est trop joyeux(se) ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cette exaltation de l'humeur/euphorie.

G. Apathie/Indifférence

Le patient/la patiente a-t-il/elle perdu tout intérêt pour le monde qui l'entoure ? N'a-t-il/elle plus envie de faire des choses ou manque-t-il/elle de motivation pour entreprendre de nouvelles activités ? Est-il devenu plus difficile d'engager une conversation avec lui/elle ou de le/la faire participer aux tâches ménagères ? Est-il/elle apathique ou indifférent(e) ?

NON (Passez à la question préliminaire suivante)

OUI (Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le patient/la patiente semble-t-il/elle moins spontané(e) ou actif(ve) que d'habitude ?
2. Le patient/la patiente est-il/elle moins enclin(e) à engager une conversation ?
3. Par rapport à son état habituel, le patient/la patiente se montre-t-il/elle moins affectueux(se) ou montre-t-il/elle moins ses sentiments ?
4. Le patient/la patiente participe-t-il/elle moins aux tâches ménagères ?
5. Le patient/la patiente semble-t-il/elle moins s'intéresser aux activités et aux projets des autres ?
6. Le patient/la patiente ne s'adresse-t-il/elle plus à ses amis et aux membres de sa famille ?
7. Le patient/la patiente est-il/elle moins enthousiaste par rapport à ses centres d'intérêts habituels ?
8. Le patient/la patiente montre-t-il/elle d'autres signes indiquant qu'aucune activité nouvelle ne l'intéresse ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cette apathie/indifférence.

H. Impulsivité

Le patient/la patiente semble-t-il/elle agir de manière impulsive sans réfléchir ? Dit-il/elle ou fait-il/elle des choses qui en général ne se font pas ou ne se disent pas en public ? Fait-il/elle des choses qui sont embarrassantes pour vous ou pour les autres ?

NON (Passez à la question préliminaire suivante)

OUI (Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le patient/la patiente agit-il/elle de manière impulsive sans sembler se préoccuper des conséquences de ses actes ?
2. Le patient/la patiente parle-t-il/elle à des personnes qui lui sont totalement étrangères comme s'il/elle les connaissait ?
3. Le patient/la patiente dit-il/elle aux gens des choses indélicates ou blessantes ?
4. Le patient/la patiente dit-il/elle des grossièretés ou fait-il/elle des remarques d'ordre sexuel, chose qu'il/elle n'aurait pas faite habituellement ?
5. Le patient/la patiente parle-t-il/elle ouvertement de questions très personnelles ou privées dont on ne parle pas, en général, en public ?
6. Le patient/la patiente prend-il/elle des libertés, touche-t-il/elle les gens ou les embrasse-t-il/elle d'une façon qui lui ressemble peu ?
- 7 . Le patient/la patiente montre-t-il/elle d'autres signes révélant qu'il/elle n'arrive plus à dominer ses impulsions ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cette impulsivité.

I. Irritabilité/Instabilité de l'humeur

Le patient/la patiente est-il/elle irritable, faut-il peu de choses pour le/la perturber ? Est-il/elle d'humeur très changeante ? Se montre-t-il/elle anormalement impatient(e) ? Je ne parle pas de la contrariété résultant de trous de mémoire ou de l'incapacité d'effectuer des tâches ordinaires. Ce que je voudrais savoir c'est si le patient/la patiente fait preuve d'une irritabilité et d'une impatience anormales ou a de brusques changements d'humeur qui ne lui ressemblent pas.

NON (Passez à la question préliminaire suivante)

OUI (Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le patient/la patiente a-t-il/elle mauvais caractère ? Est-ce qu'il/elle 'sort de ses gonds' facilement pour des petits riens ?
2. Le patient/la patiente a-t-il/elle des sautes d'humeur qui font qu'il/elle peut être très bien l'espace d'un moment et en colère l'instant d'après ?
3. Le patient/la patiente a-t-il/elle de brusques accès de colère ?
4. Est-il/elle impatient(e), supportant mal les retards ou le fait de devoir attendre les activités prévues ?

5. Le patient/la patiente est-il/elle grincheux(se) et irritable ?
6. Le patient/la patiente cherche-t-il/elle les disputes et est-il/elle difficile à vivre ?
7. Le patient/la patiente montre-t-il/elle d'autres signes d'irritabilité ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cette irritabilité/instabilité de l'humeur.

J. Comportement moteur aberrant

Le patient/la patiente fait-il/elle les cent pas, refait-il/elle sans cesse les mêmes choses comme ouvrir les placards ou les tiroirs, tripoter des objets ou enrouler de la ficelle ou du fil ?

NON (Passez à la question préliminaire suivante)

OUI (Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le patient/la patiente tourne-t-il/elle en rond dans la maison sans but apparent ?
2. Le patient/la patiente farfouille-t-il/elle un peu partout, ouvrant et vidant les placards ou les tiroirs ?
3. Le patient/la patiente met-il/elle et enlève-t-il/elle ses vêtements à plusieurs reprises ?
4. Le patient/la patiente a-t-il/elle des activités répétitives ou des 'manies' ?
5. Le patient/la patiente a-t-il/elle des gestes répétitifs comme par exemple tripoter des boutons ou des choses, enrouler de la ficelle, etc ... ?
6. Le patient/la patiente a-t-il/elle la bougeotte, semble-t-il/elle incapable de rester tranquillement assise) ou lui arrive-t-il fréquemment de balancer les pieds ou de tapoter des doigts ?
7. Y-a-t-il d'autres activités que le patient/la patiente ne cesse de répéter ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cette irritabilité/instabilité de l'humeur.

K. Sommeil

Le patient/la patiente a-t-il/elle des difficultés pour dormir (ne pas prendre en compte le simple fait que le patient se relève une ou 2 fois par nuit pour aller aux toilettes en se réendormant immédiatement) ? Se lève-t-il/elle la nuit ? Déambule-t-il/elle, s'habille-t-il/elle, ou gêne-t-il/elle votre sommeil ?

NON (Passez à la question préliminaire suivante)

OUI (Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous)

1. Le patient a-t-il/elle des difficultés pour s'endormir ?
2. Le patient se lève-t-il/elle la nuit (ne pas prendre en compte le fait que le patient se relève une ou deux fois par nuit pour aller aux toilettes en se réendormant immédiatement) ?
3. Le patient déambule-t-il/elle, ou entreprend-il/elle des activités inappropriées durant la nuit ?
4. Le patient vous réveille-t-il/elle la nuit ?

5 . Le patient se lève-t-il/elle la nuit, s'habille-t-il/elle et se prépare-t-il/elle à sortir en pensant que c'est le matin et qu'il est temps de commencer la journée ?

6. Le patient se réveille-t-il/elle trop tôt le matin (plus tôt qu'il/elle ne le faisait habituellement) ?

7. Le patient dort-il/elle trop pendant la journée ?

8 . Le patient a-t-il/elle pendant la nuit d'autres comportements qui vous ennuiant et dont je n'aurais pas parlé ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de ces troubles du sommeil.

L. Troubles de l'appétit et de l'alimentation

Y a-t-il eu des modifications dans l'appétit, le poids ou les habitudes alimentaires du patient ? Si le patient n'a pas la capacité de s'alimenter et doit être nourri, ne pas tenir compte des questions se rapportant aux habitudes alimentaires, (questions 5 à 7) ? Y a-t-il eu des changements dans le type d'aliment qu'il préfère.

1. A-t-il/elle perdu l'appétit ?

2. Son appétit a-t-il augmenté ?

3. A-t-il/elle perdu du poids ?

4. A-t-il/elle pris du poids ?

5. A-t-il/elle modifié son comportement alimentaire comme par exemple mettre trop de nourriture dans la bouche ?

6. A-t-il/elle modifié ses préférences alimentaires telles que manger trop de bonbons ou tout autre aliment en particulier ?

7. A-t-il/elle pris des habitudes telles que manger exactement le même type d'aliments chaque jour ou manger exactement dans le même ordre ?

8. Y a-t-il eu d'autres modifications de l'appétit ou de l'alimentation dont je n'aurais pas parlé ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de ces troubles de l'appétit et de l'alimentation.

N.P.I. date :

symptôme	Oui/Non	Fréquence	Sévérité	FxS	retentissement
Idées délirantes	0	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Hallucinations	0	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5

agitation/agressivité	0	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
dépression/dysphorie	0	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Anxiété	0	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
exaltation/euphorie	0	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Apathie	0	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Désinhibition	0	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
irritabilité/labilité	0	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
comportement moteur aberrant	0	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Troubles du sommeil	0	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
troubles de l'appétit	0	1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5

score:

score total :

Symptômes prédominants :

Commentaires:

Ainsi chaque trouble du comportement analysé dans l'échelle NPI génère quatre scores :

- la fréquence du trouble ;
- la sévérité du trouble ;
- le produit fréquence par sévérité ;
- et enfin, le retentissement du trouble sur le soignant.

Annexe 8 : Ensemble des patients de l'étude : âge, sexe, traitements, pathologies et SCPD

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible][illegible]

[illegible]

[illegible]

GLOSSAIRE

Agnosie :

Incapacité de reconnaître un objet ou un élément du réel, alors que leurs qualités sensibles sont perçues par fonctions sensorielles restées intactes.

Akathisie :

Sentiment subjectif de gêne musculaire, de malaise, provoquant agitation, absence de repos, passages incessants entre les positions assise et debout. Les symptômes sont principalement moteurs et ne peuvent pas être contrôlés par la volonté du patient. L'akathisie peut survenir à n'importe quel moment du traitement.

Akinésie :

Trouble caractérisé par une lenteur et une réduction des motilités automatiques et volontaires au cours des syndromes parkinsoniens, et ce en l'absence de lésion de la voie motrice principale.

Amimie :

Perte ou diminution de l'expression par les gestes ou de l'exécution de ceux-ci.

Anti-émétique :

Médicament indiqué dans le traitement des vomissements.

Apathie :

Indifférence affective se traduisant par un engourdissement physique et moral avec disparition de l'initiative et de l'activité.

Aphasie :

Perte totale ou partielle de la fonction de la parole.

Apraxie :

Incapacité pour un sujet ayant toutes ses facultés intellectuelles, motrices, et sensitivo-sensorielles, d'adapter ses mouvements au but recherché, en raison de troubles cérébraux organiques.

Ataxie :

Trouble de la coordination du mouvement volontaire.

Autisme :

Attitude mentale spéciale aux schizophrènes, caractérisée par le repliement sur soi-même, un mode de pensée détaché de la réalité et une prédominance de la vie intérieure. Il se manifeste notamment par un désintérêt vis-à-vis de l'entourage, un besoin de maintenir identique son environnement matériel et des troubles du langage.

Camptocormie :

Cyphose lombaire progressive qui apparaît en position debout qui consiste en une anomalie posturale caractérisée par une projection du tronc vers l'avant. Celle-ci est totalement réductible en décubitus et partiellement lors des tentatives de redressement du tronc en prenant appui sur les cuisses.

Catalepsie :

Paralysie que l'on observe dans les états hypnotiques et dans la schizophrénie, caractérisée par l'annihilation de tous les réflexes de locomotion et de changement de position, la réduction de la sensibilité, la contraction tonique des muscles.

Choréoathétose :

Trouble moteur caractérisé par l'association de mouvements choréiques (brusques, brefs, rapides, irréguliers et désordonnés) et athétosiques (involontaires, lents, non coordonnés, de grande amplitude).

Cognitif :

Qui concerne les moyens et mécanismes d'acquisition des connaissances.

Coprophagie :

Tendance pathologique à manger des excréments humains ou animaux qui s'observe chez certains psychopathes ou sujets âgés.

Crises oculogyres :

Contraction spasmodique des muscles oculogyres qui immobilise les yeux, en position extrême, en général vers le haut.

Curatelle :

Régime de protection prévu par la loi pour certains malades dont l'altération durable des facultés nécessite une assistance dans les actes de la vie civile sans le mettre dans l'incapacité d'agir lui-même.

Delirium tremens :

Accident lié au sevrage brutal d'alcool ou à une infection intercurrente chez un alcoolique chronique. Il se caractérise par des hallucinations terrifiantes, une hyperthermie, une déshydratation, une tachycardie, des sueurs, des tremblements.

Dissociation :

Syndrome de rupture de l'unité de la personnalité, retrouvée chez le schizophrène.

Dyskinésies tardives :

Mouvements involontaires lingo-bucco-faciaux apparaissant chez 15 à 20 % des sujets, au bout de plusieurs mois d'un traitement neuroleptique, et pouvant persister après l'arrêt du traitement.

Dystonie :

Altération de la tonicité des tissus ou du système nerveux.

Emprostotonos :

Espèce de tétanos dans laquelle la tension spasmodique se remarque particulièrement dans la contraction des muscles fléchisseurs de la tête, du cou, du thorax, de l'abdomen et des lombes et surtout des massètes. Le corps prend alors la forme d'un arc, la respiration est gênée, la déglutition est difficile, le visage est violet.

Gâtisme :

Etat de décrépitude physique et mentale des malades paralytiques, aliénés ou très âgés qui présentent une incontinence sphinctérienne, souvent compliquée de lésions de décubitus.

Hypertonie :

Rigidité des articulations : signe de « la roue dentée ».

Hyposialorrhée :

Diminution de la sécrétion de la salive.

Myoclonies :

Série de contractions rapides, brusques et involontaires d'une partie ou de la totalité d'un muscle ou d'un groupe de muscles, caractérisant certaines affections nerveuses.

Opisthotonos :

Contraction spastique des muscles de la nuque et du dos prédominant sur les muscles extenseurs.

Paranoïa :

Psychose chronique développée à partir du caractère paranoïaque, caractérisé par un délire systématisé et cohérent, à prédominance interprétative (délire de persécution, de grandeur, de jalousie), ne s'accompagnant pas d'affaiblissement intellectuel, évoluant lentement sans aboutir à la démence.

Paraphrénie :

Délire chronique qui, malgré son caractère souvent extravagant, reste compatible avec une adaptation sociale et professionnelle appréciables.

Pica :

Obstination à manger des substances non nutritives pendant une période d'au moins un mois (DSM-IV) :

- terre, argile : géophagie ;
- glaçon : pagophagie ;
- riz cru : rhyphagie ;
- cailloux : lithophagie.

Psychose :

Trouble grave de la personnalité, altérant la perception et la compréhension de la réalité, désorganisant le comportement affectif et social, sans que le sujet ait habituellement conscience du caractère pathologique de ces manifestations.

Psychose puerpérale :

Episode psychotique aigu survenant chez une femme, dans les semaines qui suivent son accouchement.

Rétropulsion :

Trouble spastique caractérisé par une tendance à la chute en arrière, sans réactions compensatrices visant à rétablir l'équilibre.

Schizophrénie :

Psychose chronique caractérisée par une dissociation psychique, ou discordance, qui perturbe le cours de la pensée (elle devient hermétique et chaotique), altère le comportement qui devient étrange et autistique, et bouleverse l'affectivité. La dissociation est associée à un délire abstrait et symbolique qui élabore des thèmes d'influence alimentés par des hallucinations auditives et cénesthésiques, et vécue dans une atmosphère de dépersonnalisation.

Signe de Babinski :

Signe traduisant une lésion de la voie nerveuse principale de la motricité volontaire (faisceau pyramidal) : l'excitation de la plante du pied provoque l'extension du gros orteil (normalement, elle provoque sa flexion).

Syndrome de CAPGRAS :

Syndrome rencontré dans la psychose fonctionnelle qui se caractérise par une illusion de sosie et l'incapacité de reconnaître une personne en croyant que la vraie personne a été remplacée par un double, un imposteur.

Syndrome de FREGOLI :

Il s'agit d'un type d'hyperidentification caractérisé par le fait que les patients sont convaincus que des individus désireux de leur nuire ou de les influencer se déguisent pour assumer l'identité d'autres personnes. A de nombreux égards, le syndrome de FREGOLI peut s'apparenter à l'expérience normale, lorsqu'un sujet non dément s'attend à rencontrer une personne, il se peut, un bref instant, qu'il prenne un inconnu pour la personne qu'il attendait mais cette perception se corrige rapidement en constatant des faits divergents à la notion d'un déguisement. Fausses reconnaissances de personnes sans ressemblance comme étant la même personne.

Syndrome de GODOT :

Manifestation anxieuse qui consiste à suivre l'aidant principal dans ses déplacements.

Syndrome de KLÜVER-BUCY :

Syndrome caractérisé par des tendances orales, un affect émoussé, des changements au niveau des habitudes alimentaires (boulimie), une hypersexualité ainsi qu'une agnosie visuelle et auditive. Il résulte d'une atteinte temporale bilatérale comme dans le cas de l'encéphalite herpétique.

Syndrome extrapyramidal :

Ensemble des troubles moteurs résultant d'une lésion généralement sous-corticale n'affectant pas les voies pyramidales, et qui ne sont ni une paralysie, ni des troubles d'origine cérébelleuse ou sensitive.

Tasikinésie :

Tendance incoercible à la marche. Impossibilité de rester sur place (piétinements sur place).

Thymique :

Qui concerne l'humeur; qui a rapport au comportement extérieur de l'individu, à son affectivité.

Trismus :

Constriction des mâchoires due à la contracture des muscles masticateurs.

Trouble bipolaire ou psychose maniaco-dépressive :

Psychose au cours de laquelle alternent selon des modalités variables, des accès maniaques et mélancoliques, séparés par des intervalles de normalité, plus ou moins longs.

Tutelle :

Régime de protection prévu par la loi, conférant à un tuteur assisté d'un conseil de famille et d'un subrogé tuteur, le pouvoir de prendre soin de la personne et des biens d'un mineur ou d'un interdit qu'il importe de représenter d'une manière continue dans les actes de la vie civile.

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché (d'un médicament)

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ATD : Antidépresseur

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BZD : Benzodiazépine

COMT : Catéchol-O-Méthyl-Transférase

CPK : Créatine Phospho-Kinase

CSP : Comité des Spécialités Pharmaceutiques

DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 4th édition, 1994
Quatrième édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

EEG: Electroencéphalogramme

IADL : Instrumental Activities of Daily Living

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

IV : Intra-Veineuse

MAO : Mono-Amines Oxydases

MMSE : Mini Mental Status Examination

NINCDS/ADRDA : National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

NRL : Neuroleptique

PL : Ponction Lombaire

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SCPD : Symptômes Psycho-Comportementaux de la démence

SPECT: Tomoscintigraphie monophotonique

TDM : Tomodensitométrie

TSH : Thyroïd stimulating Hormon = thyroïdostimuline

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	3
PARTIE I : LA PERSONNE ÂGÉE	4
I- Médicament et sujet âgé	5
A- Le sujet âgé sain	5
1) Les modifications physiologiques	5
2) Les modifications pharmacocinétiques	6
3) Les modifications pharmacodynamiques	9
B- Le sujet âgé: polypathologies et polymédication	9
II- Troubles du comportement dans le cadre des démences	13
A- Les différents types de démences	13
1) La démence	13
2) Diagnostics des différentes démences	13
B- La maladie d'Alzheimer	19
1) Epidémiologie	19
2) Physiopathologie	19
3) Les facteurs de risque	19
4) Le diagnostic	20
5) Le traitement des troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer	26
C- La prise en charge des troubles du comportement	30
1) Différents troubles psychologiques et comportementaux de la démence	30
2) Prise en charge de ces troubles	33
PARTIE II : LES NEUROLEPTIQUES	38
I- Définition	39
II- Classification chimique	42
A- Les phénothiazines	42

B- Les thioxanthènes	43
C- Les butyrophénones	43
D- Les benzamides ou orthopramides substituées (par un groupement méthoxy)	44
E- Les benzisoxazoles	44
F- Les dibenzodiazépines	44
G- Les dibenzo-oxazépines	45
H- L'aripiprazole	45
III- Classification pharmacologique	46
A- Les neuroleptiques typiques ou conventionnels	46
1) Les neuroleptiques sédatifs (action sédatrice)	46
2) Les neuroleptiques anti-productifs (action réductrice)	46
3) Les neuroleptiques anti-déficitaires (action désinhibitrice)	46
B- Les neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques	47
1) Définition	47
2) La rispéridone RISPERDAL®	48
3) L'olanzapine ZYPREXA®	48
4) La clozapine LEPONEX®	48
5) Cas particuliers	49
IV- Mécanisme d'action	51
A- Les voies dopaminergiques	51
1) La voie nigrostriée	51
2) La voie mésolimbique	51
3) La voie mésolimbique	52
4) La voie tubéro-infundibulaire	52
B- Les récepteurs dopaminergiques	52
C- Les autres récepteurs	53
1) Propriétés de blocage cholinergique muscarinique	53
2) Propriétés de blocage histaminergique	53
3) Propriétés de blocage adrénergique	53
4) Propriétés de blocage sérotoninergique et notion de modulation par antagonistes sérotonine-dopamine	54
D- Autres hypothèses sur les mécanismes d'action des neuroleptiques	55
V- Données pharmacocinétiques	57
A- La résorption	57

B- La distribution	57
C- Les biotransformations	57
D- L'excrétion	57
VI- Indications thérapeutiques	59
A- Les indications neuropsychiatriques : états psychotiques	59
B- Les cibles thérapeutiques chez le sujet âgé	60
C- Les indications non neuropsychiatriques	60
D- Les antipsychotiques en association	60
VII- Effets indésirables	61
A- Les effets psychiques	61
1) Le syndrome de passivité et d'indifférence affective	61
2) Les états dépressifs	61
3) Les réactivations anxieuses et délirantes	61
4) Les états confusionnels	61
B- Les effets neurologiques	62
1) Le syndrome extra-pyramidal	62
2) Les dyskinésies tardives	63
3) Les crises convulsives	64
C- Les effets endocriniens et métaboliques	64
D- Les effets allergiques et toxiques	65
E- Le syndrome malin	65
VIII- Contre-indications et précautions d'emploi	66
IX- Interactions médicamenteuses	68
PARTIE III : ETUDE SUR LA PRESCRIPTION ET LA TOLERANCE DES NEUROLEPTIQUES CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE EN SOINS DE LONGUE DUREE	73
I- Présentation de l'étude	74
II- Résultats et commentaires	79
A- Démences et troubles du comportement	79
1) Les principales démences et pathologies associées	79
2) Les différents troubles du comportement observés en fonction du type de démence	82
3) Les médicaments les plus prescrits dans les différents troubles du	

comportement	84
B- Etude comparée de la place des neuroleptiques typiques et atypiques dans la prise en charge pharmacologique des troubles du comportement	88
1) Quel neuroleptique pour quel trouble ?	88
2) Neuroleptique et pathologie	90
3) Tolérance des neuroleptiques chez le sujet âgé	91
CONCLUSION	96
ANNEXES	98
GLOSSAIRE	130
LISTE DES ABREVIATIONS	134

LISTE DES ILLUSTRATION

Figure 1 :

Exemples de tests de l'horloge réalisés par des patients atteints de la maladie d'Alzheimer 23

Figure 2 :

Arbre décisionnel devant un trouble du comportement du sujet âgé 33

Figure 3 :

Les critères de définition des neuroleptiques 40

Figure 4 :

Formule d'un neuroleptique phénothiazine : la cyamémazine 42

Figure 5 :

Formule d'un neuroleptique thioxanthène : le zuclopenthixol 43

Figure 6 :

Formule d'un neuroleptique butyrophénone : l'halopéridol 43

Figure 7 :

Formule d'un neuroleptique benzamide : le tiapride 44

Figure 8 :

Formule de la rispéridone 44

Figure 9 :

Formule d'un neuroleptique dibenzodiazépine : l'olanzapine 45

Figure 10 :

Formule de la loxapine 45

Figure 11 :

Formule de l'aripiprazole 45

Figure 12 :

Classification des neuroleptiques en fonction des pôles sédatifs et désinhibiteurs
(d'après Deniker, Ginestet) 47

Figure 13 :

Prévalence de la maladie d'Alzheimer en fonction de l'âge 79

Figure 14 :

Prévalence de la maladie d'Alzheimer en fonction de l'âge et du sexe 80

Figure 15 :

Importance des troubles du comportement en fonction du type de démence 83

Figure 16 :

Prise en charge pharmacologique des troubles du comportement toutes pathologies confondues 84

Figure 17 :

Prise en charge pharmacologique des troubles du comportement dans la maladie d'Alzheimer 85

Figure 18 :

Répartition de la prescription des neuroleptiques 88

Figure 19 :

Neuroleptique typique ou atypique ? 89

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 :

Diagnostic différentiel entre démence de type Alzheimer et démence fronto-temporale	14
---	----

Tableau 2 :

Les critères diagnostiques cliniques de démence à corps de Lewy	16
---	----

Tableau 3 :

Comparaison des caractéristiques cliniques de la démence à corps de Lewy, de la démence liée à la maladie de Parkinson et de la démence de type Alzheimer	17
---	----

Tableau 4 :

Critères de démence vasculaire du DSM-IV	18
--	----

Tableau 5 :

Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer du DSM-IV (recommandés par les auteurs de l' ANAES)	25
--	----

Tableau 6 :

Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer du NINCDS/ADRDA	25
--	----

Tableau 7 :

Les médicaments de la maladie d'Alzheimer	27
---	----

Tableau 8 :

Traitement des troubles du comportement du sujet âgé	36
--	----

Tableau 9 :

Les DICO : 10 arguments contre l'utilisation des neuroleptiques lors de démences	67
--	----

Tableau 10 :

Interactions médicamenteuses spécifiques de la classe du neuroleptique	69
--	----

Tableau 11 :

Prise en charge pharmacologique des troubles du comportement dans notre étude	87
---	----

Tableau 12 :

Principaux effets indésirables observés en fonction du neuroleptique prescrit	92
---	----

Tableau 13 :

Tolérance des neuroleptiques chez le sujet âgé traités pour la maladie d'Alzheimer par 1 des 4 médicaments suivants prescrits seuls ou en association : donepezil, rivastigmine, galantamine, mémantine	94
---	----

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 :

Le M.M.S.E. : Mini Mental State Examination (version consensuelle du GRECO : groupe de recherche et d'évaluations cognitives) score total de 0 à 30 points 98

Annexe 2 :

L'échelle IADL/IADL-E : Instrumental Activities of Daily Living (1ère et 2ème partie) 100

Annexe 3 :

Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer du NINCDS/ADRDA (D'après McKhann G. et al., 1984) 102

Annexe 4 :

Premier outil permettant de classer en sept stades l'évolution de la maladie d'Alzheimer ; la balance globale de détérioration (Global Deterioration Scale, G.D.S., REISBERG 1982) 104

Annexe 5 :

La C.M.A.I. ; COHEN MANSFIELD's Agitation Inventory. (liste de 29 troubles cotés de 1 à 7 en fonction de leur intensité, 1986) 106

Annexe 6 :

L'échelle Q.D.C. : Questionnaire de Dyscontrôle Comportemental (LEBERT F. et al. 1996) 107

Annexe 7 :

L'échelle N.P.I. (Neuro Psychiatric Inventory) (développé aux USA par CUMMINGS en 1994) 110

Annexe 8 :

Ensemble des patients de l'étude : âge, sexe, traitements, pathologies et SCPD 119

Annexe 9 :

Ensemble des patients de l'étude traités par des neuroleptiques : évolution du traitement et tolérance 127

BIBLIOGRAPHIE

1. AFSSAPS

Bulletin de vigilances ; n°21 ; mai 2004

2. AFSSAPS

Bulletin de vigilances ; 31/01/2005

3. ANKRI JOËL

Qu'est ce que la maladie d'Alzheimer ?, Moniteur des Pharmacies ; 2004 ; Cahier II ; n°2526 ; p 6-9

4. BIAM ; 2000

5. BLAIN HUBERT, DURANT RICHARD, BLAIN ARIELLE, JEANDEL CLAUDE

Polymédication du sujet âgé : défaut d'observance et iatrogénie..., la revue du praticien ; Tome 15 ; n°536 ; 2001 ; p 924-927

6. BOMBOIS S.

Prévenir les démences en traitant les facteurs de risque vasculaire, la revue du praticien ; TOME 17 ; n°606 ; 2003 ; p365-367

7. COTTEREAU MJ, POIRIER MF, LOO H, DENIKER P

Le succinate de loxapine: un nouveau neuroleptique ; Encéphale ; 1979 ; 5 ; p 251-267

8. CUMMINGS J.L.

The neuropsychiatric Inventory Nursing Home version 2.1 ; 1998 ; Traduction Française P.H. ROBERT/V. LAFONT ; 1999

9. CUMMINGS J.L.

Management of behavioural symptoms of AD, International Journal of Neuropsychopharmacology ; supplément 2000 ; p 27

10. CUMMINGS J.L. et ASKIN-EDGAR S.

Evidence for Psychotropic Effects of Acetylcholinesterase Inhibitors, CNS Drugs ; 13 (6) ; 2000 ; p 385

11. DAMIER PHILIPPE

La maladie de Parkinson, la revue du praticien ; Tome 52 ; 2002 ; p 1255-1256

12. DARCQ N. et al.

Neuroleptiques et sujet âgé, Annales Médico Psychologiques ; 162 ; 2004 ; p 89-92

13. DARTIGUES J-F

Rapport d'expert : dossier technique EBIXA® ; commission de la transparence ; 2002

14. DOROSZ

Guide pratique des médicaments ; 2004

15. DOUCET JEAN ET DRUESNE LAURENT

Ordonnance du sujet âgé : les questions à se poser, la revue du praticien ; Tome 17 ; n°624 ; 2003 ; p 1135-1138

16. DUMERY SOPHIE

Démences séniles : cibler pour mieux préserver les neurones, Impact médecine ; n°68 ; 2004 ; p 30-31

17. DURETETE O, VANELLE JM

Interactions : neuroleptiques et autres médicaments ; Impact médecin ; 2001 ; 557 ; p 19-22

18. GALLARDA T.

Formes d'entrée et symptômes psychiatriques des démences autres que la maladie d'Alzheimer, Ann. Méd. Psychol.; 2002 ; 160 ; p 691-700

19. GALLARDA T., WILLARD D.

Diagnostic de la maladie d'Alzheimer, Ann. Méd. Psychol.; 2002 ; 160 ; p 684-691

20. GNP

Encyclopédie pratique du médicament ; 2000

21. GOURION D, LOO H, GUILLIN O

Mode d'action : les quatre voies dopaminergiques ; Impact médecin ; 2001 ; 557 ; p 4-7

22. GRIMAUD N, ROBERT S

Cours de psychiatrie de 4^{ème} année de Pharmacie de Nantes, 2003

23. GUELFY MARIE-CLAUDE

Quels sont les traitements de la maladie d'Alzheimer ?, Moniteur des Pharmacies ; 2004 ; Cahier II ; n°2526 ; p 6-9

24. GURY C

Qu'est-ce que la schizophrénie ?; Moniteur des Pharmacies ; 2000 ; 30 ; p 6-8

25. HERY F, HAMON M

Neuroleptiques et sérotonine ; Encéphale ; 1993 ; XIX ; p 525-532

26. JOLLIET P, BOURIN M

Pharmacology of new antipsychotic drugs ; Saudi Pharmaceutical Journal ; 1998 ; 6 (2) ; p 109-115

27. KAPSAMBELIS V. et GINESTET D.

Neuroleptiques, Encycl. Méd. Chir. (ELSEVIER, Paris), Psychiatrie ; 37-860-B-10 ; 1997 ; p 1-22

28. Laboratoires JANSSEN-CILAG

Etudes sur l'utilisation des neuroleptiques sur les troubles du comportement du sujet âgé ; 2004

29. LEBERT FLORENCE

La gestion et la prise en charge des troubles du comportement dans la maladie d'Alzheimer, la revue de gériatrie, Tome 28, n°1 ; 2003 ; p 2-4

30. LEBERT

Gestion des troubles du comportement, Arbre décisionnel devant un trouble du comportement du sujet âgé ; 2002 ; p 18

31. LEBERT

Troubles du comportement du sujet âgé : les DICO ; 2002 ; p 17

32. LOIRAT JC, FABLET-VERGNAUX H, VANELLE JM

Surveillance des neuroleptiques : donner une information éclairée au patient ; Impact Médecin ; 2001 ; 557 ; p 9-15

33. MAHIEUX F.

Maladie d'Alzheimer, Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine ; 5-0900 ; 1998 ; p 1-4

34. PANCRAZI MARIE-PIERRE, METAIS PATRICK

Démence d'Alzheimer : quelle prise en charge lors de troubles du comportement ?, la revue du praticien ; Tome 18 ; n°662 /663 ; 2004 ; p 971

35. PANI L

Clinical implications of dopamine research in schizophrenia ; Curr Med Res Opin ; 2002 ; 18(3) ; p 3-7

36. PIETTE F., HAMON-VILCOT B.

Le vieillard et les médicaments, Gériatrie ; chap. 72 ; p 346-350

37. RICHARD D

Quel est le traitement de la schizophrénie ? ; Moniteur des Pharmacies ; 2000 ; 30 ; p 9-13

38. RIGAUD ANNE SOPHIE

Maladie d'Alzheimer, la revue du praticien ; Tome 16 ; n°592 ; 2002 ; p 1663-1665

39. STAHL SM

Psychopharmacologie essentielle ; Ed. Flammarion ; 2002

40. TRIBOLET S, PARADAS C

Guide pratique de psychiatrie collection réflexes ; 2^{ème} édition ; 1993

41. VANELLE JM

Neuroleptiques : nouveaux enjeux, Impact médecin ; 2001 ; 557 ; p 3

42. VETEL J.M.

Les outils d'évaluation des troubles du comportement, la revue de gériatrie ; Tome 28 ; n°3 ; Mars 2003 ; p 1-16

43. VETEL JEAN-MARIE

Les outils d'évaluation des troubles du comportement, revue de gériatrie ; Tome 28; n°3; 2003

44. VIDAL

Cahier des interactions ; 2004

45. VOGEL THOMAS, KALTENBACH GEORGES, DICK MARIE et al.

L'iatrogénie chez la personne âgée, gériatrie : le concours de formation ; Tome 124-03 ; 2002 ; p 178-184

46. CNHIM

Banque de données : www.thériaque.org

47. MEDCOST

www.medcost.fr ; Le traitement de la maladie d'Alzheimer : bilan et perspectives ;
BOUCHET C. ; 1999

48. MEDIQUICK

www.e-drugnews.com

49. MICROMEDEX

www.healthcare.micromedex.com ; 2003

50. PHARMACORAMA

www.pharmacorama.com ; Antagonistes centraux : neuroleptiques ; 2003

51. THESAURUS DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

www.afssaps.sante.fr ;

52. VIDAL 2005

www.vidalip.net

Nom – Prénoms : DEVIN Isabelle, Anne, Donatienne, Léone

Titre de la Thèse : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES DU
COMPORTEMENT

CHEZ LE SUJET ÂGE TRAITE POUR UNE MALADIE
D'ALZHEIMER

Résumé de la Thèse :

En juin 2004, le risque de surmortalité par accident vasculaire cérébral chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et traités par des neuroleptiques est souligné. Nous avons analysé les prescriptions de neuroleptiques dans la population de trois unités de gériatrie long séjour de notre CHU, en fonction des indications, du type de démence sous jacente, des copathologies et de la tolérance.

367 patients âgés en moyenne de 82 ans sont inclus. 63% présentent une forme de démence et pour 32% (116 patients) une maladie d'Alzheimer est probable. Au moins une copathologie, en particulier cardiovasculaire, hypertension artérielle, trouble du rythme ou un diabète, est identifiée chez la majorité de ces patients. Ainsi 12% d'entre eux ont un antécédent d'AVC. Les troubles du comportement se sont révélés plus souvent chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. Ces troubles s'expriment plutôt sous forme d'agitation et d'agressivité (46,5%) et de dépression (18%). Le choix d'un neuroleptique chez nos patients paraît dépendre plus du type de trouble observé que du type de démence et prend en compte le terrain. Ainsi les prescriptions de rispéridone sont les plus fréquentes suivies de celles de cyamémazine et d'halopéridol. Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou mixtes puis les anxiolytiques : benzodiazépines ou buspirone sont destinés aux patients déprimés ou présentant des manifestations d'anxiété.

Les effets indésirables observés sont tous des effets attendus, nécessitant un traitement spécifique, une adaptation posologique et exceptionnellement un arrêt du traitement. Aucun des décès survenus dans la période d'observation n'est attribuable au traitement.

MOTS CLES : ALZHEIMER – NEUROLEPTIQUES – DEMENCE - TROUBLES
DU COMPORTEMENT

JURY

PRESIDENT : Mr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : Mme Anne CHIFFOLEAU, PH, Médecin au centre régional de
pharmacovigilance

Faculté de Pharmacie de Nantes

Mr Renaud CLEMENT, PH, Médecin gériatre

Hôpital Saint Jacques de Nantes

Mr Cyrille MOREAU, Pharmacien titulaire

Pharmacie Pont Rousseau, 38 rue Felix Faure, 44400 Rezé

Adresse de l'auteur : Mlle Isabelle DEVIN, 35 avenue de la Blandinais, 44360 St Etienne de Montluc