

Prise en Charge Pharmacologique de l'Agitation et de l'Agressivité dans les troubles neurocognitifs majeurs

Dr Jean ROCHE

Filière Psychogériatrique

Hôpital Fontan2 - CHU LILLE

2019 © Congrès National des Unités de Soins d'Évaluation et prise en charge
réservés - Toute reproduction même partielle est strictement interdite

Absence de conflit d'intérêt en lien avec
le contenu de cette présentation

Définition

Agitation/Agressivité NPI et NPI-ES

► NPI ou NPI-R:

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

► NPI-ES:

“ Y a t il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente refuse l'aide des autres ? Est-il difficile de l'amener à faire ce qu'on lui demande ? Est-il/elle bruyant et refuse-t-il/elle de coopérer? Le patient/la patiente essaye-t-il/elle de blesser ou de frapper les autres?”

► HAS 2009

Agitation	Comportement moteur ou verbal excessif et inapproprié.
Agressivité	Comportement physique ou verbal menaçant ou dangereux pour l'entourage ou le patient.

Définition

C AGITATION / AGRESSIVITÉ

NA

- "Y a t il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente refuse l'aide des autres ? Est-il difficile de l'amener à faire ce qu'on lui demande ? Est-il/elle bruyant(e) et refuse-t-il/elle de coopérer ? Le patient/la patiente essaye-t-il/elle de blesser ou de frapper les autres ?"

NON : passez à la section suivante

OUI : posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous

	OUI	NON
1. Le patient/la patiente est-il/elle agacé(e) par les personnes qui essayent de s'occuper de lui/d'elle ou s'oppose-t-il/elle à certaines activités comme prendre un bain ou changer de vêtements ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Le patient/la patiente est-il/elle buté(e), exige-t-il/elle que tout soit fait à sa manière ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Le patient/la patiente est-il/elle peu coopératif(ve) et refuse-t-il/elle l'aide qu'on lui apporte ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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 ce qu'on lui demande ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Le patient/la patiente crie-t-il/elle, est-il/elle bruyant ou jure-t-il/elle avec colère ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Le patient/la patiente fait-il/elle claquer les portes, donne-t-il/elle des coups de pieds dans les meubles ou lance-t-il/elle des objets ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Le patient/la patiente essaie-t-il/elle de frapper les autres ou de leur faire du mal ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Le patient/la patiente montre-t-il/elle d'une autre façon son agressivité ou son agitation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Échelle d'agitation de Cohen-Mansfield

Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) 29 items version longue

► Score max 203 points

Agitation physique non agressive

Agitation verbale non agressive

Agitation et agressivité physiques

Agitation et agressivité verbales

		FRÉQUENCE							
		0	1	2	3	4	5	6	7
1.	Cherche à saisir	0	1	2	3	4	5	6	7
2.	Déchire les affaires	0	1	2	3	4	5	6	7
3.	Mange des produits non comestibles	0	1	2	3	4	5	6	7
4.	Fait des avances sexuelles physiques	0	1	2	3	4	5	6	7
5.	Déambule	0	1	2	3	4	5	6	7
6.	Se déshabille, se rhabille	0	1	2	3	4	5	6	7
7.	Attitudes répétitives	0	1	2	3	4	5	6	7
8.	Essaie d'aller ailleurs	0	1	2	3	4	5	6	7
9.	Manipulation non conforme d'objets	0	1	2	3	4	5	6	7
10.	Agitation généralisée	0	1	2	3	4	5	6	7
11.	Recherche constante d'attention	0	1	2	3	4	5	6	7
12.	Cache des objets	0	1	2	3	4	5	6	7
13.	Amasse des objets	0	1	2	3	4	5	6	7
14.	Répète des mots, des phrases	0	1	2	3	4	5	6	7
15.	Se plaint	0	1	2	3	4	5	6	7
16.	Émet des bruits bizarres	0	1	2	3	4	5	6	7
17.	Fait des avances sexuelles verbales	0	1	2	3	4	5	6	7
18.	Donne des coups	0	1	2	3	4	5	6	7
19.	Bouscule	0	1	2	3	4	5	6	7
20.	Mord	0	1	2	3	4	5	6	7
21.	Crache	0	1	2	3	4	5	6	7
22.	Donne des coups de pied	0	1	2	3	4	5	6	7
23.	Griffe	0	1	2	3	4	5	6	7
24.	Se blesse, blesse les autres	0	1	2	3	4	5	6	7
25.	Tombe volontairement	0	1	2	3	4	5	6	7
26.	Lance les objets	0	1	2	3	4	5	6	7
27.	Jure	0	1	2	3	4	5	6	7
28.	Est opposant	0	1	2	3	4	5	6	7
29.	Pousse des hurlements	0	1	2	3	4	5	6	7

Score total

© PJ OUSSET - ousset.pj@chu-toulouse.fr
Version française traduite et validée par Micas M., Ousset PJ, Vellas B.
Référence : Micas M., Ousset PJ, Vellas B.
Évaluation des troubles du comportement. Présentation de l'échelle de Cohen-Mansfield. La Revue Fr. de Psychiatrie et Psychol. Médicale 1997 : 151-157.

Cette échelle dont le score maximal est de 203 permet d'évaluer l'état d'agitation. Plus le score est élevé, plus l'agitation est intense.

Agitation in patients with dementia: a systematic review of epidemiology and association with severity and course

Milena Anatchkova,¹ Anne Brooks,¹ Laura Swett,¹ Ann Hartry,² Ruth A. Duffy,³ Ross A. Baker,³ Lene Hammer-Helmich,⁴ and Myrlene Sanon Aigbogun⁵

International Psychogeriatrics (2019), 31:9, 1305–1318

Table 2. Incidence of agitation in AD

CITATION	COUNTRY	TYPE OF STUDY	TIME PERIOD	SAMPLE SIZE	AGE (YEARS ±)	STUDY POPULATION	SETTING	INCIDENCE
Bergh <i>et al.</i> (2011)	Norway	Cross-sectional	2008–2010	169	84.9 (6.7)	Dementia	NH	<u>Cumulative Incidence Rate</u> 24.2% Agitation 42.6% Irritability 82.9% at least one NPS
Selbaek <i>et al.</i> (2014)	Norway	Longitudinal Cohort	2004–2008	931	84.5 (7.5)	Dementia	NH	<u>12-month NPS Incidence Rates</u> 47.3% Any symptom 18.5% Agitation 22.7% Irritability 13.3% Aberrant motor behavior <u>4-year Cumulative Incidence Rates</u> 36.0% Agitation 51.7% Irritability 41.2% Aberrant motor behavior
Wetzels <i>et al.</i> (2010a)	Netherlands	Longitudinal	2 years (specific years NR)	117	81.7 (7.4)	Dementia	NH	<u>Incidence Rate (2-year range)</u> (10.9%–18.2%)
Selbaek <i>et al.</i> (2008)	Norway	Cohort	1 year 2004/2005–2005/2006	923	NR	Dementia	NH	<u>12-month NPS Incidence Rates</u> 43.8% Any symptom 18.8% Agitation 23.0% Irritability 13.8% Aberrant motor behavior

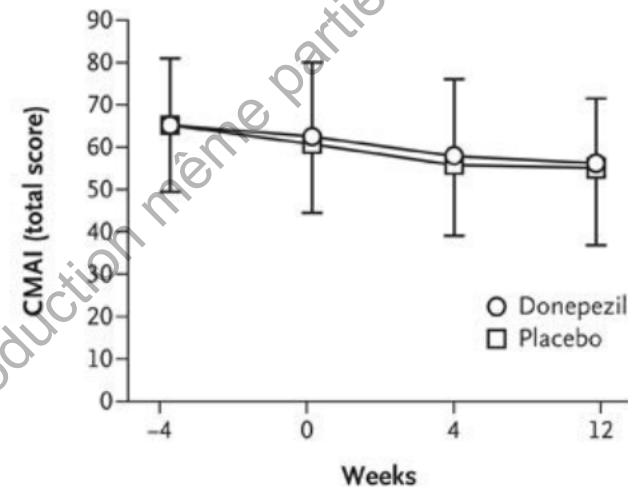
Abbreviations: NH = nursing home; NPS = neuropsychiatric symptoms; NR = not reported.



Donepezil for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Disease

Robert J. Howard, M.R.C.Psych., Edmund Juszcak, B.Sc., Clive G. Ballard, M.R.C.Psych., Peter Bentham, M.R.C.Psych., Richard G. Brown, Ph.D., Roger Bullock, M.R.C.Psych., Alistair S. Burns, F.R.C.Psych., Clive Holmes, M.R.C.Psych., Robin Jacoby, F.R.C.Psych., Tony Johnson, Ph.D., Martin Knapp, Ph.D., James Lindsay, F.R.C.Psych., *et al.*, for the CALM-AD Trial Group* October 4, 2007 N Engl J Med 2007

- ▶ Randomisations 272 patients avec Malz et une agitation cliniquement significative sans réponses aux prises en charge psychocomportementales
- ▶ 128 reçoivent 10mg donepezil/j et 131 le placebo
- ▶ Âge Médian = 85,1 ans
- ▶ MMS Médian = 8
- ▶ Résultats:
- ▶ Pas de différences significatives / placebo sur les scores CMAI du niveau de base / 12 sem



No. of Patients	-4	0	4	12
Placebo	131	131	113	112
Donepezil	128	128	111	115

NB: Tariot, Cummings JAGS 2001 seul sous-score agitation sign

Anticholinestérasiques

Wang J, Yu JT, Wang HF, Meng XF, Wang C, Tan CC, et al.
Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms
in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(1):101-9

- ▶ En 2015 une revue systématique de la littérature sur la mémantine et les cholinestérasiques ne retrouvait pas d'impact cliniquement significatif sur les troubles du comportement

The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis

Taro Kishi. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* Volume: 13 (2017) : 1178-2021

AGITATION/AGRESSIVITE
Mémantine > Placebo dans formes modérées à sévères de MA, mais pas dans formes légères à modérées.

Severity of disease

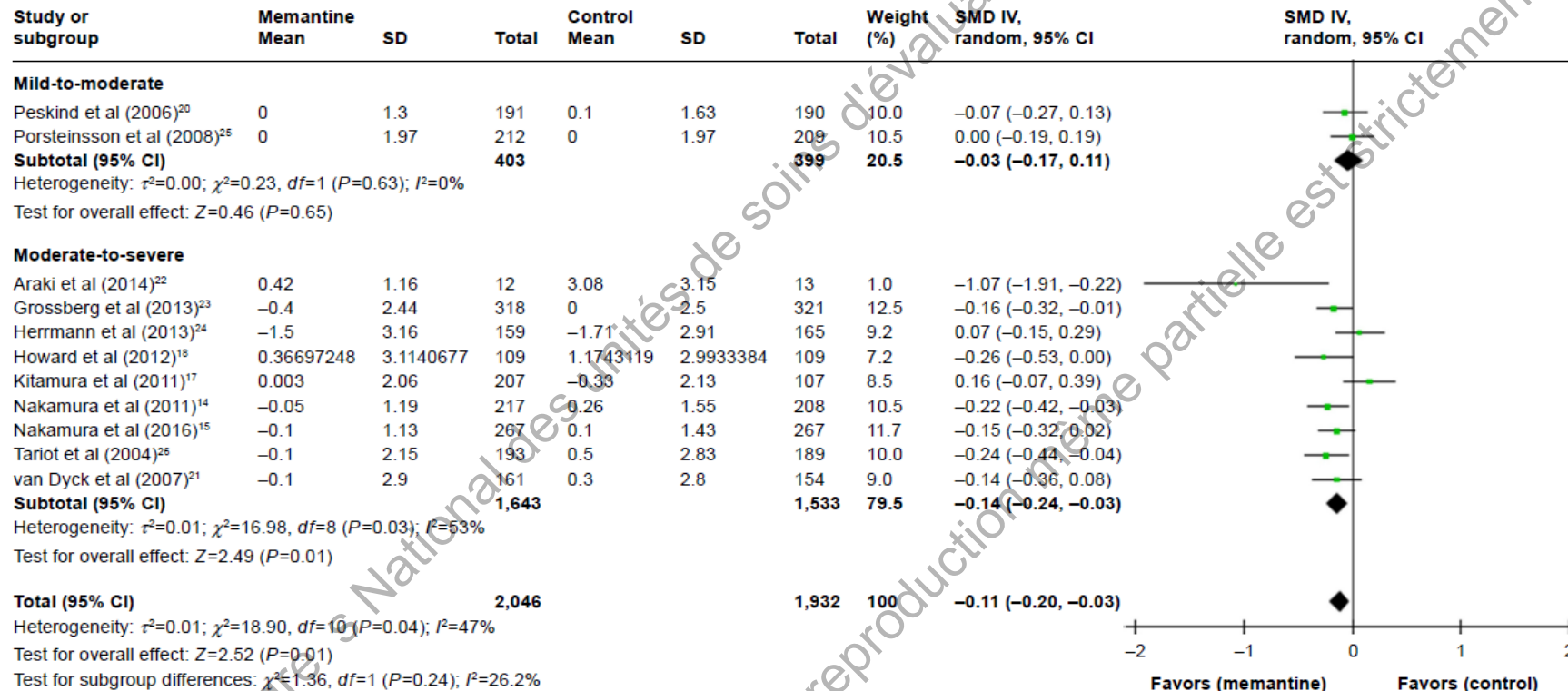


Figure 1 Forest plot of agitation/aggression scores.

Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; IV, inverse variance; SD, standard deviation; SMD, standardized mean difference.

SMD = -0.11; 95% CIs = -0.20, -0.03; P=0.01, I₂=47%

Memantine for dementia

McShane R1 - Cochrane Database Syst Rev. 2019 Mar 20;3:CD003154.

- Although there is moderate-certainty evidence that fewer people taking memantine experience agitation as an adverse event: RR 0.81 (95% CI 0.66 to 0.99) (25 fewer people per 1000, 95% CI 1 to 44 fewer),
- there is also moderate-certainty evidence, from three additional studies, suggesting that memantine is not beneficial as a treatment for agitation (e.g. Cohen Mansfield Agitation Inventory: clinical benefit of 0.50 CMAI points, 95% CI -3.71 to 4.71) .

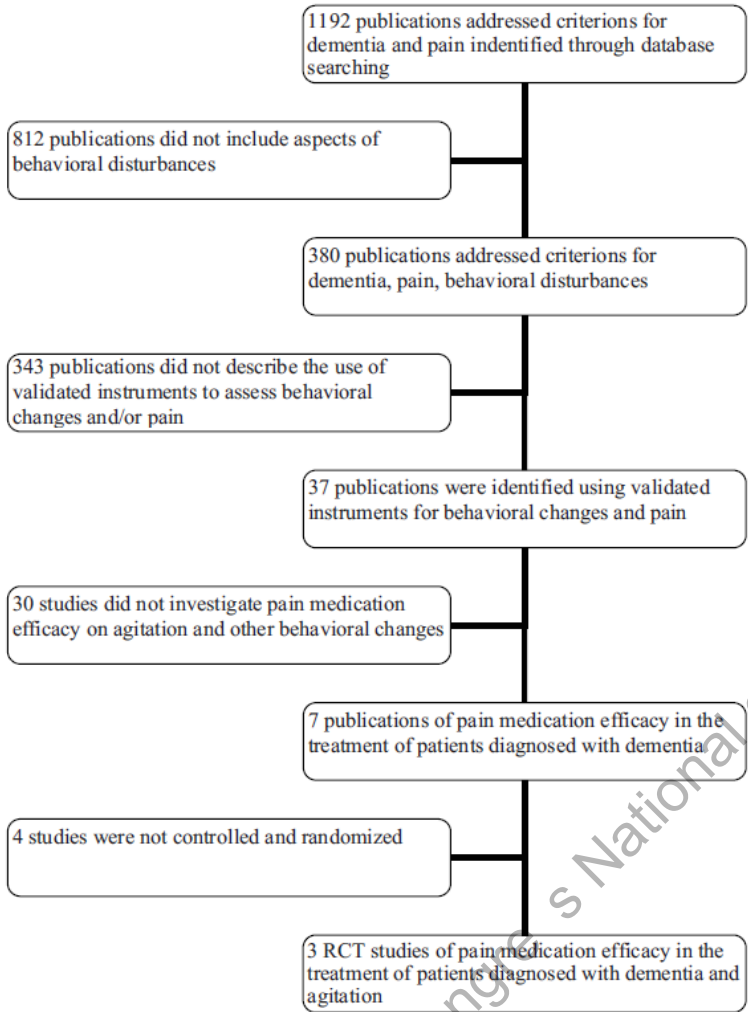
=> ?

REVIEW ARTICLE

Pain treatment of agitation in patients with dementia: a systematic review

B.S. Husebo¹, C. Ballard² and D. Aarsland^{3,4}

- ▶ Seulement 3 études retenues
- ▶ Dont deux avec des effectifs modestes (<50)
- ▶ Stade TNC modéré à sévère
- ▶ Pas de démonstration de l'efficacité de la prise d'un traitement antalgique sur l'agitation



Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26: 1012–1018.

Brown R, Howard R, Candy B, Sampson EL.

Opioids for agitation in dementia.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 5. Art. No.: CD009705.

DOI: [10.1002/14651858.CD009705.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009705.pub2).

ABSTRACT

Background

Agitation is a common experience for people living with dementia, particularly as day-to-day function and cognition start to decline more. At the present time there are limited pharmacological options for relieving agitation and little is known about the safety and efficacy of opioid drugs in this setting.

Objectives

To determine the clinical efficacy and safety of opioids for agitation in people with dementia.

Search methods

We searched ALOIS, the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group Specialized Register, on 13 June 2014 using the terms: narcotic OR opioid OR opium OR morphine OR buprenorphine OR codeine OR dextromoramide OR diphenoxylate OR dipipanone OR dextropropoxyphene OR propoxyphene OR diamorphine OR dihydrocodeine OR alfentanil OR fentanyl OR remifentanil OR meptazinol OR methadone OR nalbuphine OR oxycodone OR papaveretum OR pentazocine OR meperidine OR pethidine OR phenazocine OR hydrocodone OR hydromorphone OR levorphanol OR oxymorphone OR butorphanol OR dezocine OR sufentanil OR ketobemidone.

ALOIS contains records of clinical trials identified from monthly searches of a number of major healthcare databases such as MEDLINE, EMBASE and PsycINFO, as well as numerous trial registries and grey literature sources.

Selection criteria

Randomised, controlled trials of opioids compared to placebo for agitation in people with dementia.

Data collection and analysis

Two authors independently assessed the studies identified by the search against the inclusion criteria.

Main results

There are currently no completed randomised, placebo-controlled trials of opioids for agitation in dementia. There are two potentially relevant trials still in progress.

Use of Benzodiazepines in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Literature

Michaela Defrancesco, MD, PhD, MSc; Josef Marksteiner, MD;
W. Wolfgang Fleischhacker, MD; Imrich Blasko, MD, MSc

International Journal of Neuropsychopharmacology, 2015,18(10) 1–11

- ▶ Analyse de 18 études dans cette revue de la littérature
- ▶ 2 études retrouvent que le lorazepam à 1mg (Meehan et al. 2002) ou l'alprazolam à 0,25mg (Ancill et al. 1991) pourraient réduire l'agitation dans la MAz
- ▶ Surtout en cas d'agitation aiguë
- ▶ Mais 5 études retrouvent un effet négatif sur fct cognitives

- ▶ NB: Majoration de l'agitation sous BZD dans certaines études (ex: Hogan 2003)

A Placebo-Controlled Trial of Valproate for Agitation and Aggression in Alzheimer's Disease

Dementia
and Geriatric
Cognitive Disorders

Dement Geriatr Cogn Disord 2007;23:116-119

Nathan Herrmann^{a, b, d, e} Krista L. Lanctôt^{a-d} Lana S. Rothenburg^{a, b}
Goran Eryavec^{d-f}

- ▶ 14 patients inclus (8 hommes/6 femmes)
- ▶ 85,6 ans +/- 4,5 ans
- ▶ MMS : 4,5 +/- 4.6
- ▶ Score NPI Agitation/Aggression : 6.4 +/- 3.5
- ▶ Etude randomisée en double aveugle / placebo
 - Wash-out 1 sem
 - TTM ou Placebo pdt 6 sem
 - Puis cross-over après wash-out de 2 sem
 - TTM ou Placebo pdt 6 sem
- ▶ Pb Tolérance: Sédation, Tr équilibre, Tr Digestifs

Table 1. Change scores during valproate and placebo treatment arms

	Valproate (n = 14)	Placebo (n = 13)	p value ²
NPI agitation/aggression	1.43 ± 3.87	-2.08 ± 4.05	0.043
NPI total	12.50 ± 18.39	-5.77 ± 18.52	0.075
CMAI total	10.38 ± 16.74	-5.00 ± 17.44	0.039
MMSE ¹	-0.17 ± 5.31	-0.23 ± 4.11	0.95

CMAI : Cohen-Mansfield Agitation Inventory

Absence d'évidence d'un effet positif du Valproate sur agitation/agressivité et Mauvaise tolérance du Valproate
Pas d'indication en 1er ligne de traitement

Baillon SF, Narayana U, Luxenberg JS, Clifton AV.

Valproate preparations for agitation in dementia.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 10. Art. No.: CD003945.



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

- ▶ Résultats similaires retrouvés dans cette méta-analyse
- ▶ Pas d'efficacité Valproate sur Agitation en lien avec TNC

Authors' conclusions

This updated review corroborates earlier findings that valproate preparations are probably ineffective in treating agitation in people with dementia, but are associated with a higher rate of adverse effects, and possibly of SAEs. On the basis of this evidence, valproate therapy cannot be recommended for management of agitation in dementia. Further research may not be justified, particularly in light of the increased risk of adverse effects in this often frail group of people. Research would be better focused on effective non-pharmacological interventions for this patient group, or, for those situations where medication may be needed, further investigation of how to use other medications as effectively and safely as possible.

- Gallagher D, Herrmann N. Antiepileptic drugs for the treatment of agitation and aggression in dementia: do they have a place in therapy? *Drugs*. 2014;74(15):1747-55.

- ▶ Carbamazepine pourrait diminuer l'agitation

- ▶ mais faibles échantillons et pb de tolérance du TTM (Modif du poids, sédation, Tr équilibre, Pb Gastro-intestinaux, Pb Hépatiques...)

Suzuki H, Gen K. Clinical efficacy of lamotrigine and changes in the dosages of concomitantly used psychotropic drugs in Alzheimer's disease with behavioural and psychological symptoms of dementia: a preliminary open-label trial. *Psychogeriatrics*. 2015;15(1):32-7. [PubMed: 25516380]

- ▶ Essai TTM lamotrigine associé à risperidone ou diazepam
- ▶ 40 patients hospitalisés avec de Malz stade sévère
- ▶ Ceux qui avaient de la lamotrigine avait moins besoin à 16 sem de Risperidone ou de diazepam, que ceux sans lamotrigine

Ballard CG, Waite J, Birks J.

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

Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD003476.



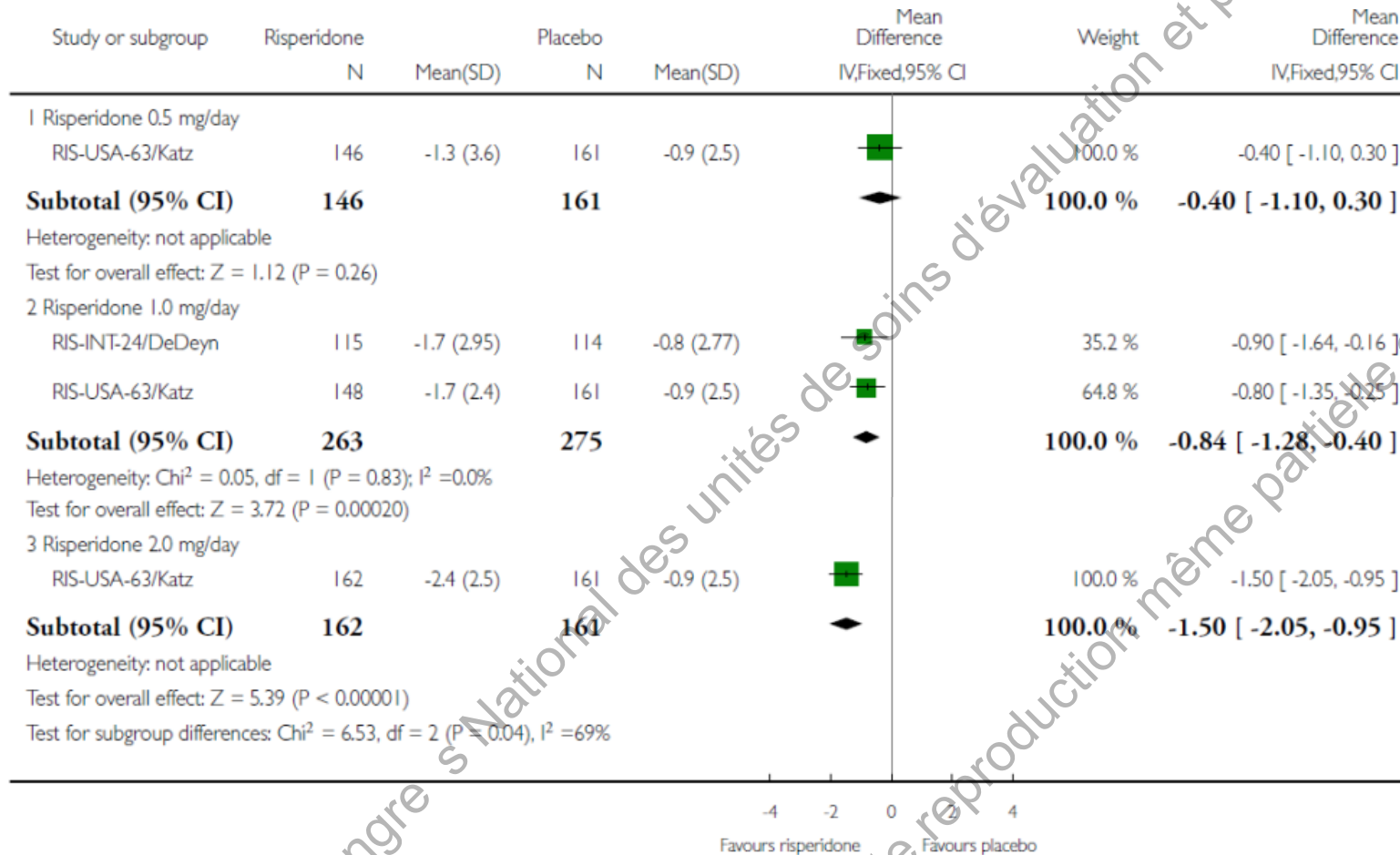
**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

Review complétée en 2012

- ▶ Seize études versus placebo retenues pour les antipsychotiques atypiques
- ▶ Dont 5 pour la rispéridone, 3 pour Olanzapine, 3 aripiprazole, 3 quétiapine
- ▶ Stades évolués de TNC le plus souvent => MMSE moyen =5.3 à 8.4
- ▶ Agés en moyenne: de 79 à 83 ans
- ▶ Majorités de femmes

Risperidone vs placebo



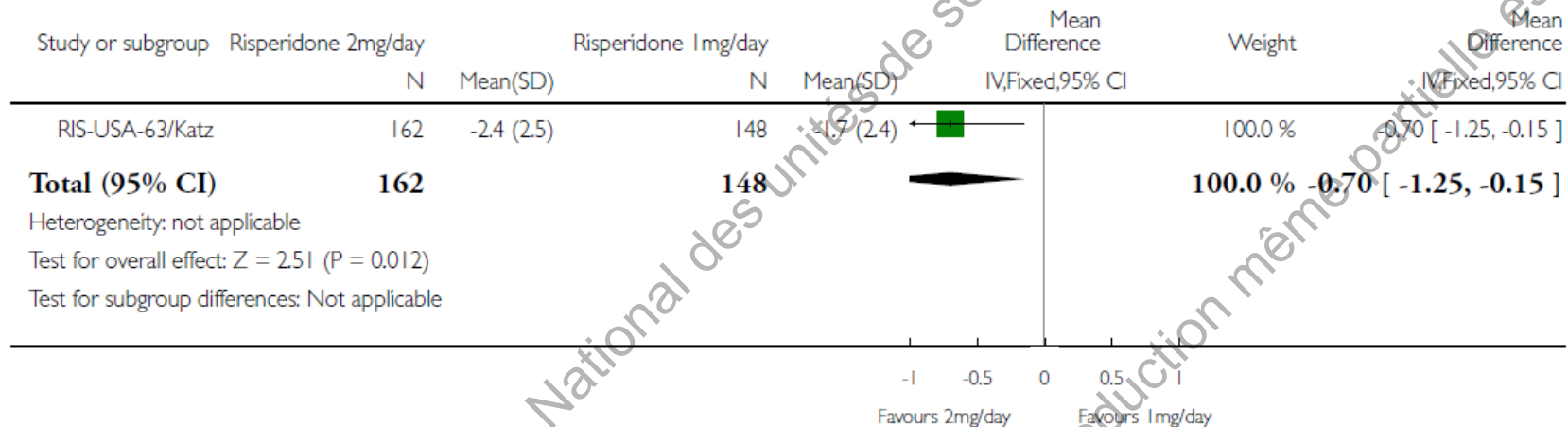
Risperidone: Effet dose dépendant/ Agressivité

Analysis 2.3. Comparison 2 RISPERIDONE 2 mg/day vs 1 mg/day, Outcome 3 BEHAVE-AD AGGRESSION(change from baseline at 12 weeks) ITT.

Review: Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease

Comparison: 2 RISPERIDONE 2 mg/day vs 1 mg/day

Outcome: 3 BEHAVE-AD AGGRESSION(change from baseline at 12 weeks) ITT



- ▶ Mais à 2mg/j, plus d'arrêt de TTM (OR 1.65 [1.03, 2.63]), de somnolence (OR 1.90 [1.10, 3.29]), de chutes (OR 2.24 [1.24, 4.08]), de

Olanzapine 5 à 10 mg/j

- ▶ Résultats proches pour l'olanzapine
- ▶ Plus d'infection urinaire, de problèmes de marche, de somnolence
- ▶ Pour Risperidone et olanzapine sur risque décès et accidents cardiovasculaires connu

Conclusions des auteurs de cette Review

Implications for practice

• Risperidone and olanzapine have significant efficacy for the treatment of aggression in people with dementia and risperidone is also efficacious in the treatment of psychosis. The substantially increased risk of stroke and other adverse outcomes with risperidone and olanzapine, and the general increase in mortality associated with the use of atypical antipsychotics in people with dementia, renders the treatments unsuitable for routine use in clinical practice unless symptoms are resulting in risk of physical harm to those living and working with the patient or extreme distress.

- The impact of risperidone upon non-aggressive agitation was not evaluated
- Pas d'effet retrouvé pour l'aripiprazole, la quetiapine
- Pas d'étude retenue pour le amisulpiride

Pharmacological Management of Lewy Body Dementia

A Systematic Review and Meta-Analysis

Chris Stinton and al. Am J Psychiatry 172:8, August 2015

► Clozapine:

► *Lee HB, Hanner JA, Yokley JL, et al: Clozapine for treatment resistant agitation in dementia. J Geriatr Psychiatry Neurol 2007; 20:178-182):*

- Scores à la Brief Agitation Rating Scale et à la Cohen Mansfield Agitation Inventory sont significativement plus bas dans le **groupe PDD** après TTM (22.4 and 24.2, respectivement), avec 62.5% des patients qui sont améliorés. Effets 2nd sont salivation, sédation, tremblements, constipation, and delirium
- Pas d'études identifiées clozapine pour DLB dans cette indication

► Quetiapine:

- Pas d'effets démontrés sur les troubles « psychiatriques » (Kurlan R, Cummings J, Raman R, et al: Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. Neurology 2007; 68:1356-1363).

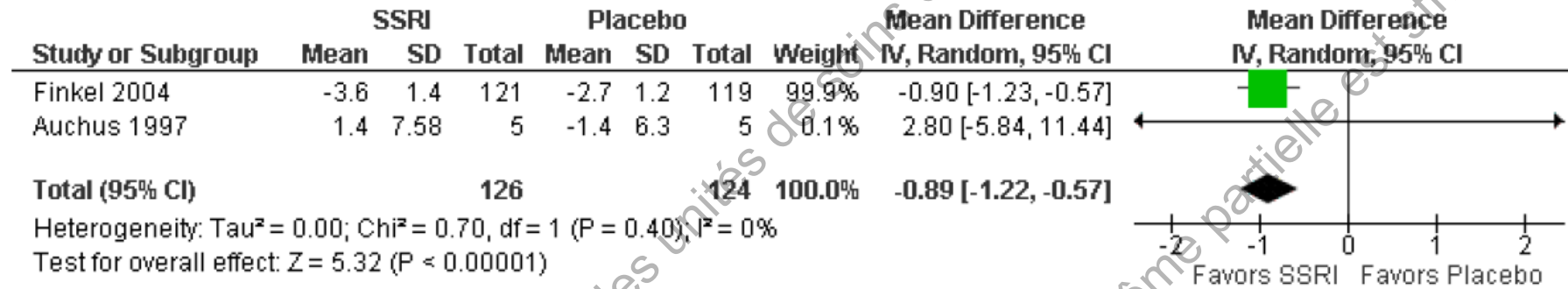
► Gabapentine: Effet positif sur Agitation/ Agressivité de la PDD

Hawkins JW, Tinklenberg JR, Sheikh JI, et al: A retrospective chart review of gabapentin for the treatment of aggressive and agitated behavior in patients with dementias. Am J Geriatr Psychiatry 2000; 8:221-225

Effets Antidépresseurs dans l'agitation

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

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



Finkel 2004 : Sertraline 25-200mg/j

Effect of Citalopram on Agitation in Alzheimer's Disease – The CitAD Randomized Controlled Trial

Anton P. Porsteinsson. *JAMA*. 2014 February 19; 311(7): 682-691.

- ▶ Age 78 ans (+/- 8 ans)
- ▶ MMS Moyen 15,7 (+/- 6,7)
- ▶ Maladie d'Alzheimer
- ▶ Etude double aveugle/placebo avec en plus intervention psychosociale pour tous
- ▶ Participants: 186, citalopram (n=94) ou placebo (n=92) pendant 9 sem.
- ▶ Dose citalopram commence à 10 mg/j avec augmentation progressive sur 3 sem jusqu'à 30 mg/j basée sur la réponse et la tolérance
- ▶ Retrait initial des psychotropes non admis dans l'étude
- ▶ Possibilité d'y associer : Lorazepam (0.5 mg en journée et trazodone (\leq 50 mg la nuit)
- ▶ Non inclus si dépression majeure ou besoin d'antipsychotiques

	Citalopram	Placebo	p-value	
No. randomized	94	92		
No. with any week 9 data	86	83		
Primary agitation outcomes				
Neurobehavioral Rating Scale (NBR), agitation subscale				
Estimated score at 9 weeks [*] , mean (se)	4.33 (0.31)	5.26 (0.31)		
Estimated treatment effect [*] (citalopram - placebo), mean (95% CI)	-0.93	(-1.80, -0.06)	0.04	←
Clinical global impression of change in agitation (ADCS-CGIC), n (%)				
Marked improvement	12 (14%)	2 (3%)		
Moderate improvement	22 (26%)	19 (23%)		
Minimal improvement	25 (29%)	20 (25%)		
No change	17 (20%)	23 (28%)		
Minimal worsening	6 (7%)	11 (14%)		
Moderate worsening	3 (4%)	5 (6%)		
Marked worsening	1 (1%)	1 (1%)		
Estimated treatment effect [†] (citalopram vs placebo), odds ratio (95% CI)	2.13	(1.23, 3.69)	0.007	←
Secondary agitation outcomes				
Cohen Mansfield Agitation Inventory (CMAI)				
Estimated score at 9 weeks [*] , mean (se)	23.81 (0.62)	26.19 (0.63)		
Estimated treatment effect [*] (citalopram - placebo), mean (95% CI)	-2.38	(-4.13, -0.63)	0.008	←
Participants needing rescue lorazepam, n (%)				
Estimated treatment effect ^{**} (citalopram vs placebo), odds ratio (95% CI)	0.77	(0.37, 1.59)	0.48	
Neuropsychiatric Inventory (NPI) - agitation subscale				
Estimated score at 9 weeks [*] , mean (se)	3.90 (0.35)	4.68 (0.36)		
Estimated treatment effect [*] (citalopram - placebo), mean (95% CI)	-0.78	(-1.77, 0.21)	0.12	←

A 9 sem, 78% était à 30mg/j de citalopram et 15 % à 20mg/j

Citalopram et Agitation lors TNC

Conclusions and Relevance—Among patients with probable Alzheimer's disease and agitation receiving psychosocial intervention, the addition of citalopram compared with placebo significantly reduced agitation and caregiver distress, but cognitive and cardiac adverse effects of citalopram may limit its practical application at the 30 mg/d dose studied in this trial.

Worsening of cognition (−1.05 points [95% CI: −1.97 to −0.13], $p = 0.026$) and QT interval prolongation (18.1 ms [95% CI: 6.1, 30.1], $p = 0.004$) were seen in the citalopram group.

Anoter protocole en cours sur Escitalopram for Agitation in Alzheimer's Disease (S-CitAD)

Trazodone for agitation in dementia (Review)
Table 1. Baseline characteristics of the included trials

Trial	country	popula- tion	diagnosis criteria	gender	mean age	study design	intervention	dose	MMSE mean
Teri 2000	USA	148 out- patients (ADCS sites)	Alzheimer's Disease (NINDSC-ADRDA); Behaviour evaluation: CERAD-BRSD, CMAI, ABID, RMBPC; Func- tional: PSM, IADL; Caregiver burden:SCB	41% F(tra- zodone), 67%F (place- bo), 59%F (haloperi- dol), 54%F (BMT)	73.2(6.6) trazodone, 75.8 (6.2) placebo, 75.3(6.9) haloperidol, 74.8(8.4) BMT	parallel	16 weeks.Trazodone (N=37), placebo (N=36), haloperidol (N=34), BMT (N=41)	Range 50 mg to 300 mg dai- ly, mean dose 200+/- 75 mg/day	14 (7)
Lebert 2004	France and Bel- gium	31 out- patients	Frontotemporal Demen- tia (Lund and Manchester group criteria); NPI total >8 and >=4 for one items: hallu- cinations, delusion, aggres- sion, depression/dysphoria, anxiety, disinhibition, irri- tability, abnormal motor be- haviour or sleep disorders. NPI baseline: 53 (17.9)	16 F (51.6%) 15 M (48.4%)	61.7 years	cross- over	Two 6-week periods. Two se- quences (placebo-trazodone or trazodone-placebo).No washout period . First phase: trazodone (N=15) placebo (N=16)	Range 50 to 300 mg/ day	20.8 (8.3)

Conclusions des auteurs/ Trazodone

- ▶ Trop peu d'études et peu de patients. Poso 50-300mg/j
- ▶ Terri: MAIz (148) Pb effet cognitif négatif observé en fct poso
 - ▶ There were no statistically significant differences between treatment (trazodone mean dose 200 mg daily) and placebo groups in change from baseline at 16 weeks
- ▶ Lebert: DFT (31) Ne retiennent dans l'analyse que les 6 premières semaines de TTM avant le cross-over qui du coup n'est plus significatif

- *Behavioral disturbances*

The primary outcome measure was the Neuropsychiatric Inventory (NPI). Owing to the known severity and lack of response to treatment of behavioral disturbances, participants with a NPI score reduction of 50% or more were categorized as responders. Over the full two periods of the cross-over trial, the NPI total scores suggested statistically significant benefit from trazodone compared with placebo. However, restricting analysis to data from the first 6-week period, there were no statistically significant differences between treatment and placebo groups (WMD -0.80, 95% CI -13.35 to 11.75, P = 0.90)

- ▶ Besoin pour les auteurs d'études complémentaires / ce TTM

Existe-t'il un protocole d'urgence prédéfini « Agitation/Agressivité »?

Pas d'EBM incontestable sur ce sujet

▶ OUI 41%

▶ Midazolam cité le plus svnt: en injectable avec poso variable d'1 mg à 2,5mg par prise (pas d'AMM)

▶ Risperidone 0,25 à 0,5mg par prise

▶ Loxapine 5 gttes par prise

-Risperidone seul médicament ayant AMM dans l'indication de l'agressivité persistante, pour des TTM de moins de 6sem mais c'est un antipsychotique
=> Pb évaluation bénéfique /effets secondaires fréq

▶ NON 59%

▶ Intérêt de Protocoler:

▶ Oui : pour éviter prescription de garde qqf inappropriées?

▶ Non: Pour garder individualisation des prescriptions?

EAN Guidelines 2010

Practice guidelines for the treatment of AD

Present Algorithms and Future Treatments for Alzheimer's Disease

George T. Grossberg^{a,*}, Gary Tong^b, Anna D. Burke^c and Pierre N. Tariot^d

Agitation/psychosis

- Reserve antipsychotics for moderate or severe behavioral and psychological symptoms causing significant distress that have either not responded to other treatments (e.g., nonpharmacologic measures, ChEIs) or when other treatments are not appropriate

Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, Sorbi S, Scheltens P, EFNS Scientist Panel on Dementia (2010) EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* **17**, 1236-1248.

4^{ème} Conf Consensus Canadien Mai 2012

Practice guidelines for the treatment of AD

Agitation/psychosis

We recommend that risperidone, olanzapine and aripiprazole be used for severe agitation, aggression and psychosis associated with dementia where there is risk of harm to the patient and/or others. The potential benefit of all antipsychotics must be weighed against the significant risks such as cerebrovascular adverse events and mortality (Grade 2A).

Not recommended

- Valproate should not be used for agitation and aggression in AD
- Insufficient evidence to recommend for or against quetiapine in the management of severe agitation, aggression, and psychosis, and SSRIs or trazodone in the management of agitated patients

Review

Present Algorithms and Future Treatments for Alzheimer's Disease

George T. Grossberg^{a,*}, Gary Tong^b, Anna D. Burke^c and Pierre N. Tariot^d

Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, Rosa-Neto P, Soucy JP (2012) Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD4). *Can Geriatr J* **15**, 120-126.

APA Guidelines 2014

Present Algorithms and Future Treatments for Alzheimer's Disease

George T. Grossberg^{a,*}, Gary Tong^b, Anna D. Burke^c and Pierre N. Tariot^d

- Antipsychotics provide weak benefits for the treatment of psychosis and agitation
- Antipsychotics can be tapered and discontinued without significant signs of withdrawal or return of behavioral symptoms in many patients with AD
- Benefits of SSRI citalopram for agitation in patients shown in single trial, but treatment may be constrained by cardiac AEs

Rabins PV, Rovner BW, Rummans T, Schneider LS, Tariot PN, Guideline watch (October 2014): Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias, APA Guideline Watch, <http://>

Quel Traitement Psychotrope utilisez-vous en face d'une AGITATION ?

▶ 1^{er} Choix:

- ▶ Plutôt des BZD (Oxazepam 40% , Midazolam 15% , Alprazolam)
- ▶ Sinon NL (Loxapine 20%, Olanzapine, Risperidone, Haloperidol)

▶ 2nd Choix très variable

- ▶ Tiapride (1/5) et Risperidone (1/5)
- ▶ ou Haloperidol, Amisulpiride, NL Sédatifs, Quetiapine,
- ▶ Sinon Midazolam, Oxazepam, Mianserine, Valproate
- ▶ Pas de consensus franc de prescription

Parcours HAS 2018

Si l'agitation ou l'anxiété sont mal tolérées malgré les thérapies psychocomportementales, un traitement ponctuel par antidépresseurs sérotoninergiques (à faibles doses et progressivement croissantes) peut être proposé. Le patient sera revu dès le premier mois de traitement. Efficacité et tolérance sont à contrôler car les effets sont variables selon les individus et les molécules. En cas d'échec de cette 2^e ligne de traitement, prendre l'avis d'un psychiatre de la personne âgée peut permettre de proposer un autre traitement pharmacologique.

Échelle d'agitation de Cohen-Mansfield

Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) 29 items version longue

► Score max 203 points

- Présentations cliniques diff
- TNC diff
- Comorbidités diff
- Personnalité diff
- ...

		FRÉQUENCE							
		0	1	2	3	4	5	6	7
Agitation physique non agressive	1. Cherche à saisir	0	1	2	3	4	5	6	7
	2. Déchire les affaires	0	1	2	3	4	5	6	7
	3. Mange des produits non comestibles	0	1	2	3	4	5	6	7
	4. Fait des avances sexuelles physiques	0	1	2	3	4	5	6	7
	5. Déambule	0	1	2	3	4	5	6	7
	6. Se déshabille, se rhabille	0	1	2	3	4	5	6	7
	7. Attitudes répétitives	0	1	2	3	4	5	6	7
	8. Essaie d'aller ailleurs	0	1	2	3	4	5	6	7
	9. Manipulation non conforme d'objets	0	1	2	3	4	5	6	7
	10. Agitation généralisée	0	1	2	3	4	5	6	7
	11. Recherche constante d'attention	0	1	2	3	4	5	6	7
	12. Cache des objets	0	1	2	3	4	5	6	7
	13. Amasse des objets	0	1	2	3	4	5	6	7
Agitation verbale non agressive	14. Répète des mots, des phrases	0	1	2	3	4	5	6	7
	15. Se plaint	0	1	2	3	4	5	6	7
	16. Émet des bruits bizarres	0	1	2	3	4	5	6	7
	17. Fait des avances sexuelles verbales	0	1	2	3	4	5	6	7
Agitation et agressivité physiques	18. Donne des coups	0	1	2	3	4	5	6	7
	19. Bouscule	0	1	2	3	4	5	6	7
	20. Mord	0	1	2	3	4	5	6	7
	21. Crache	0	1	2	3	4	5	6	7
	22. Donne des coups de pied	0	1	2	3	4	5	6	7
	23. Griffes	0	1	2	3	4	5	6	7
	24. Se blesse, blesse les autres	0	1	2	3	4	5	6	7
	25. Tombe volontairement	0	1	2	3	4	5	6	7
	26. Lance les objets	0	1	2	3	4	5	6	7
	Agitation et agressivité verbales	27. Jure	0	1	2	3	4	5	6
28. Est opposant		0	1	2	3	4	5	6	7
29. Pousse des hurlements		0	1	2	3	4	5	6	7

© PJ OUSSET : ousset.pj@chu-toulouse.fr
 Version française traduite et validée par Micas M., Ousset PJ, Vellas B.
 Référence : Micas M., Ousset PJ, Vellas B.
 Évaluation des troubles du comportement. Présentation de l'échelle de Cohen-Mansfield. La Revue Fr. de Psychiatrie et Psychol. Médicale 1997 : 151-157.

Score total

Cette échelle dont le score maximal est de 203 permet d'évaluer l'état d'agitation. Plus le score est élevé, plus l'agitation est intense.

Treatment Options for Agitation in Dementia.

Ringman JM¹, Schneider L².

Author information

- 1 Helene and Lou Galen Professor of Clinical Neurology, Department of Neurology, Center for Health Professions, Keck School of Medicine at USC, 1540 Alcazar Street, Suite 209F, Los Angeles, CA, 90033, USA. John.ringman@med.usc.edu.
- 2 Keck School of Medicine of USC, 1540 Alcazar St, #216, Los Angeles, CA, 90089, USA.

Abstract

PURPOSE OF REVIEW: The goal of the current review is to provide an update on the management of agitation in persons with dementia with a focus on pharmacological management of persons with Alzheimer's disease.

RECENT FINDINGS: As consistently effective and safe pharmacologic interventions are still lacking, identifying and addressing medical and environmental precipitants remain a priority. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine should be initiated to enhance cognition, and if present, management of insomnia or sundowning with trazodone is indicated. If agitation persists, treatment with citalopram can be initiated with attention paid to potential prolongation of the QT interval. Treatment with low doses of atypical antipsychotics such as risperidone or quetiapine can be effective after appropriate consideration of and disclosure of potential adverse effects. In light of the lack of consistently effective treatments for agitation in dementia, there have been renewed efforts to define the condition and improve the design of trials of medications to treat it. Considering the heterogeneity of patients and their comorbidities as well as the specific nature of their "agitation", there is no "one-size fits all" approach to agitation in AD. However, many options exist that can be prudently pursued for this common problem in this delicate population.

KEYWORDS: Agitation; Alzheimer's disease; Atypical antipsychotics, selective serotonin reuptake inhibitors; Dementia; Pharmacological

Nouvelles pistes thérapeutiques?


Brexpiprazole, dextromethorphan/quinidine...

Drugs & Aging (2019) 36:589–605
<https://doi.org/10.1007/s40266-019-00668-7>

REVIEW ARTICLE



Current Agents in Development for Treating Behavioral and Psychological Symptoms Associated with Dementia

Mehnaz Ahmed^{1,2} · Marlene Malik¹ · Johannes Teselink¹ · Krista L. Lanctôt^{1,2,3,4} · Nathan Herrmann^{1,3,4} 

Published online: 8 April 2019
© Springer Nature Switzerland AG 2019

Merci de votre attention

jean.roche@chru-lille.fr

2019 © Congrès Nationaux des unités de soins d'évaluation et prise en charge
réservés - Toute reproduction même partielle est strictement interdite