

---

# Pharmacothérapie des troubles du comportement dans la démence

La pharmacothérapie ne devrait pas être considérée comme un traitement de dernier recours pour améliorer les troubles du comportement dans la démence. Savoir choisir des médicaments en préservant l'équilibre entre l'efficacité et les risques d'effets indésirables peut contribuer à améliorer la qualité de vie des patients et des aidants.

par Nathan Herrmann, M.D., FRCPC



Le Dr Herrmann est professeur adjoint, *University of Toronto*, et chef, Division de gériatrie-psychoiatrie, *Sunnybrook Health Centre*, Toronto, Ontario.

Les troubles du comportement qui accompagnent souvent la démence nuisent grandement à la qualité de vie non seulement des patients mais des aidants. Ces troubles se traduisent par des comportements tels que l'agitation, l'agressivité, la nervosité, l'insomnie, l'errance, le délire, les hallucinations, l'irritabilité, la dépression, l'apathie, l'anxiété, la perte des inhibitions et, enfin, des comportements sexuels inappropriés.

Bien que, de façon caractéristique, on définisse les différents types de démence par leurs effets sur les fonctions cognitives, ce sont les troubles du comportement décrits ci-dessus que les aidants trouvent particulièrement pénibles, et ce sont ces troubles qui entraînent souvent le placement en centres de soins de longue durée. Cet article portera principalement sur les interventions pharmacologiques.

Les médicaments destinés au traitement des troubles du comportement dans la démence doivent être considérés seulement comme un des multiples volets d'un plan de traitement, dont les autres sont l'évaluation et le diagnostic, les questions reliées à la sécurité du patient, la détermination et le contrôle des symptômes cibles, et aussi les interventions portant sur le milieu et le comportement du patient. Bien que les médicaments ne doivent pas être nécessairement réservés aux stratégies de dernier recours, il existe des préoccupations réelles au sujet de l'utilisation excessive des traitements pharmacologiques, qui sont parfois prescrits pour des indications

inappropriées. Des études menées auprès de patients de centres de soins de longue durée ont en effet montré qu'on administrait des doses excessives de médicaments, qu'on prescrivait des médicaments mal tolérés, sans en surveiller l'efficacité ni les effets indésirables.

Dans ces établissements, le personnel n'a souvent que de maigres connaissances sur la façon d'administrer les médicaments et sur leurs avantages et leurs risques potentiels. Il est donc essentiel que les médecins tiennent compte de tous les aspects du traitement et qu'ils travaillent de concert avec le personnel soignant pour élaborer un plan de traitement global et pour prévoir les mesures de suivi.

## Principes de la pharmacothérapie

Les patients qui présentent des troubles du comportement reliés à la démence sont souvent des personnes âgées atteintes d'autres maladies et recevant d'autres médicaments. Les changements reliés au vieillissement qui influent sur les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des psychotropes peuvent rendre cette population de patients plus sujette aux effets indésirables des médicaments et aux interactions médicamenteuses potentielles.<sup>1</sup> Sur le plan du volume de la distribution du médicament chez ces patients, il faut plus de temps pour atteindre l'état d'équilibre dans le cas de nombreux psychotropes. La demi-vie de ces agents est prolongée et ils sont éliminés moins rapidement. Pour ces raisons, il faut diminuer la

dose initiale et procéder plus lentement à l'augmentation de la dose. Il est souvent nécessaire de diminuer la dose totale quotidienne par rapport à celle qu'on administre à des patients plus jeunes.

Les effets anticholinergiques de nombreux neuroleptiques et antidépresseurs sont particulièrement préoccupants lorsqu'on traite des patients atteints de démence. Parmi les effets indésirables causés par l'inhibition des récepteurs muscariniques, on note la sécheresse de la bouche, une vision embrouillée, la constipation, ainsi que les effets plus graves que sont la tachycardie, la rétention urinaire, l'aggravation du déficit cognitif et le déclenchement d'un délirium. Puisqu'on sait que les patients âgés atteints de démence sont d'emblée exposés à un risque plus élevé de délirium, il faut en général éviter de leur prescrire des médicaments aux puissants effets anticholinergiques. Il est également probable que ces agents entraveront les effets des médicaments qui améliorent la fonction cognitive prescrits dans la maladie d'Alzheimer, par exemple les inhibiteurs de la cholinestérase. Parmi les autres réactions indésirables potentielles, mentionnons l'hypotension orthostatique, une sédation diurne excessive et des interactions médicamenteuses. L'hypotension orthostatique découle de l'inhibition des récepteurs bêta-adrénergiques. Lorsqu'on prescrit à un patient des médicaments qui entraînent de tels effets secondaires, il faut mesurer souvent la tension artérielle pour prévenir les chutes pendant la période où l'on instaure le traitement et où on augmente progressivement la dose. Également préoccupante est la sédation excessive diurne causée par l'inhibition des récepteurs de l'histamine, puisqu'elle peut causer une démarche instable et des chutes. Soulignons aussi que le métabolisme de nombreux psychotropes, tels que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) peut être inhibé par de nombreux médicaments prescrits pour traiter des affections concomitantes (bêta-bloquants, quinidine, codéine, érythromycine, kétoconazole et oméprazole) et que ces psychotropes risquent aussi d'inhiber l'action de ces médicaments.

Lorsque le clinicien a choisi les comportements cibles à corriger, le choix du psychotrope doit être fondé sur les résultats d'études qui en démontrent l'efficacité dans cette population de patients sans entraîner les effets indésirables décrits ci-dessus. Le traitement doit être instauré à une dose très faible, qu'on augmentera

Tableau 1

### Effets indésirables des neuroleptiques

| Type de neuroleptique (puissance d'action)                          | SEP | Sédation | Effets anticholinergiques |
|---|-----|----------|---------------------------|
| • Faible puissance d'action (p. ex., thioridazine, chlorpromazine)  | +   | +++      | +++                       |
| • Puissance d'action intermédiaire (p. ex., loxapine, perphénazine) | ++  | ++       | ++                        |
| • Forte puissance d'action (p. ex., halopéridol)                    | +++ | +        | +                         |
| • Agent atypique (p. ex., rispéridone)                              | +/- | +        | +                         |

SEP : symptômes extra-pyramidaux

ensuite tous les trois à sept jours, si nécessaire. On évalue l'efficacité du médicament tout en surveillant étroitement l'évolution des comportements cibles et la manifestation d'effets indésirables. Il n'existe pas de consensus sur la durée minimale d'un essai thérapeutique, mais en général, on estime qu'il faut de deux à quatre semaines, dans le cas de certains médicaments, et de quatre à huit semaines pour d'autres. Lorsqu'on observe une amélioration des comportements, il est recommandé d'essayer régulièrement de diminuer la dose de médicaments ou d'en cesser l'administration. Des résultats d'études cliniques contrôlées portant sur le sevrage des neuroleptiques dans cette population de patients permettent de croire que dans de nombreux cas, l'arrêt de la médication n'entraîne pas d'exacerbation des troubles du comportement et qu'il peut même parfois améliorer l'humeur, les fonctions cognitives et la capacité fonctionnelle.

Choisir les comportements cibles s'avère important non seulement pour surveiller l'efficacité du médicament mais aussi pour orienter le choix de l'agent. Il est également important de ne pas choisir des symptômes cibles qui sont reconnus pour être résistants aux interventions pharmacologiques. Par exemple, aucune étude clinique n'a montré l'utilité du traitement pharmacologique pour mettre fin à l'errance. On sait également que de nombreux psychotropes causent une démarche instable. Le recours à la pharmacothérapie risque donc de transformer un patient porté à l'errance mais sans problème de démarche en un patient encore porté à l'errance mais sujet aux chutes.

### Recommandations sur la pharmacothérapie

Nous vous proposons des recommandations sur la pharmacothérapie qui portent principalement sur les symptômes d'agita-

tion, d'agressivité, de troubles du sommeil et de dépression. D'autres articles de synthèse portent sur la pharmacothérapie des troubles du comportement dans la démence.<sup>2,3</sup>

**Neuroleptiques.** Ce sont les neuroleptiques qui ont fait l'objet des études les plus approfondies dans le traitement de l'agitation et de l'agressivité chez les patients atteints de démence. Administrés à doses très faibles, les neuroleptiques typiques se révèlent efficaces, quoique à un degré modeste. Même si tous les neuroleptiques typiques semblent efficaces de façon égale, ces agents diffèrent sur le plan des risques d'effets indésirables (Tableau 1). Chez la plupart des patients atteints de démence et présentant de l'agitation et de l'agressivité, l'instauration d'un traitement par perphénazine à faible dose (de 2 mg à 4 mg) ou par loxapine également à faible dose (2,5 mg à 5 mg) offre la meilleure option pour préserver l'équilibre entre les effets extra-pyramidaux, anticholinergiques et sédatifs. Les doses efficaces de tous ces médicaments sont beaucoup moins élevées que celles indiquées dans le traitement de patients schizophrènes jeunes (Tableau 2).

Le risque plus élevé des symptômes extra-pyramidaux dans cette population de patients hautement vulnérables signifie que les neuroleptiques atypiques (p. ex. rispéridone, olanzapine et quétiapine) seraient particulièrement utiles. Plusieurs études de grande envergure sur les effets de la rispéridone ont montré que ce médicament est à la fois efficace et bien toléré dans le traitement de l'agitation, de l'agressivité et des symptômes psychotiques chez les patients atteints de démence. Le traitement devrait être instauré à la dose de 0,25 mg à 0,5 mg par jour, avec une lente augmentation progressive jusqu'à la dose maximale de 1 mg à 1,5 mg par jour.

Tableau 2

## Doses des neuroleptiques

| Médicaments    | Dose initiale (mg/jour) | Dose moyenne (mg/jour) |
|----------------|-------------------------|------------------------|
| Halopéridol    | 0,25 - 0,5              | 0,5 - 4                |
| Perphénazine   | 2 - 4                   | 6 - 12                 |
| Loxapine       | 2,5 - 5                 | 5 - 20                 |
| Chlorpromazine | 12,5 - 25               | 50 - 100               |
| Thioridazine   | 5 - 10                  | 50 - 100               |
| Rispéridone    | 0,25 - 0,5              | 0,5 - 1,5              |
| Olanzapine     | 2,5 - 5                 | 5                      |

**Agents non neuroleptiques.** Les difficultés soulevées par les effets indésirables des neuroleptiques ont motivé des recherches sur les autres classes de médicaments pour traiter l'agitation et l'agressivité. Un nombre croissant de résultats de recherche montre que la carbamazépine, à faibles doses, est à la fois efficace et étonnamment bien tolérée. Le traitement par voie orale est instauré à la dose de 100 mg par jour, et on augmente ensuite la fréquence jusqu'à trois fois par jour. Les doses doivent être adaptées aux besoins de chaque patient, mais les concentrations sériques doivent demeurer faibles (de 4 mg/L à 8 mg/L) pour prévenir la toxicité. Au nombre des effets indésirables, mentionnons la somnolence, les réactions d'hypersensibilité, les dyscrasies sanguines et les risques d'interactions médicamenteuses.

La trazodone, un antidépresseur sérotoninergique, a également atténué l'agitation et l'agressivité chez des patients atteints de démence. Le traitement peut être instauré à des doses de l'ordre de 25 mg à 50 mg, avec une lente augmentation jusqu'à 50 mg, trois fois par jour, ou plus, si nécessaire. Les effets indésirables les plus fréquents de la trazodone sont la sédation diurne excessive et l'hypotension orthostatique. Les ISRS peuvent également être efficaces chez ces patients.

### Pharmacothérapie des troubles du sommeil

Rares sont les études où l'on a évalué de façon spécifique les effets de la pharmacothérapie sur les troubles du sommeil dans la démence. Cette lacune est étonnante compte tenu de la fréquence de ces troubles dans cette population de patients et du fardeau qu'ils imposent aux aidants. Si l'on choisit ce symptôme cible, il est primordial d'essayer au préalable toutes les mesures non pharmacologiques avant de recourir aux médicaments. Il faut par exemple éviter les stimulants; il faut veiller à une bonne hygiène du sommeil; dans bien des cas, éviter que le

patient fasse des siestes trop fréquentes pendant la journée contribue à un meilleur sommeil pendant la nuit.

Lorsqu'une pharmacothérapie s'avère nécessaire, les médecins prescrivent souvent des benzodiazépines. Bien que ces agents puissent être efficaces chez certains patients, les études cliniques ont démontré de façon concluante qu'ils entraînent des effets indésirables, notamment l'aggravation du déficit cognitif. Ces agents peuvent également entraîner une sédation diurne excessive, l'apparition d'une tolérance, et des symptômes de sevrage. Si on décide de prescrire des benzodiazépines pour traiter les troubles du sommeil, le traitement devrait être instauré à faibles doses dans le cas des médicaments à action de courte durée (p. ex. lorazépam de 0,5 à 1 mg, oxazépam, 15 mg); en outre, on essaiera régulièrement de diminuer la dose ou de cesser la prise du médicament lorsque les habitudes de sommeil redeviennent régulières. La zopiclone, un hypnotique qui n'appartient pas à la classe des benzodiazépines, pourrait être une solution un peu plus sûre, bien qu'il n'existe pas de résultats d'études sur les effets de cet agent dans cette population de patients. Avant de recourir aux benzodiazépines, le médecin pourrait aussi prescrire un effet thérapeutique avec la trazodone. Le traitement avec cet agent peut être instauré à la dose de 25 mg à 50 mg, au coucher, qu'on augmentera ensuite progressivement jusqu'à 50 à 100 mg pour obtenir des effets sédatifs recherchés. Il est peu probable que des doses plus élevées soient plus efficaces.

### Pharmacothérapie de la dépression

Le clinicien peut choisir parmi plusieurs options pour le traitement pharmacologique de la dépression dans la démence. Bien que les antidépresseurs tricycliques se soient révélés efficaces chez ces patients, leur action anticholinergique risque de diminuer davantage les fonctions

cognitives. Ces médicaments peuvent également être mortels en cas de surdose. Les ISRS sont efficaces, ils ne nuisent pas à la fonction cognitive, ils exercent moins d'effets anticholinergiques, bêta-adrénergiques et antihistaminiques. On peut prescrire la sertraline à la dose initiale de 25 mg à 50 mg, et la fluvoxamine à la dose de 50 mg au coucher, en prenant garde de ne pas augmenter plus d'une ou deux fois après deux à quatre semaines. Au nombre des effets indésirables potentiels, mentionnons les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, selles molles), les céphalées, la sédation ou l'insomnie, et une démarche instable. Une autre possibilité serait de prescrire le moclobémide, un inhibiteur réversible de la monoamine oxydase de type A. La dose initiale est de 150 mg, une ou deux fois par jour, qu'on augmente ensuite jusqu'à 150 mg, trois fois par jour, en moins d'une ou deux semaines. Ce médicament est très bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées, l'insomnie et la nervosité.

### Sommaire

Le traitement pharmacologique des troubles du comportement dans la démence est un volet important du plan de traitement global des patients qui présentent de tels troubles du comportement. Même de légères améliorations des comportements visibles auront des effets favorables sur la qualité de vie du patient et des aidants. C'est le médecin qui est responsable de veiller à ce qu'on explore tous les aspects possibles du traitement, y compris la pharmacothérapie, et c'est aussi le médecin qui doit veiller à ce que les médicaments choisis préservent l'équilibre entre l'efficacité et le risque le plus faible possible d'effets indésirables. Grâce à un suivi attentif, ces médicaments, ainsi que la nouvelle classe des agents qui améliorent la fonction cognitive, offrent un nouvel espoir pour les patients atteints de cette terrible maladie.

### Références

1. Naranjo CA, Herrmann N, et coll.: Recent advances in geriatric psychopharmacology. *Drugs and aging* 1995; 7:184-202.
2. Herrmann N, Lanctôt KL, Naranjo CA: Behavioral disorders in demented elderly patients: current issues in pharmacotherapy. *CNS Drugs* 1996; 6:280-300.
3. Herrmann N, Lanctôt KL: From transmitters to treatment: the pharmacotherapy of behavioral disturbances in dementia. *Cdn J Psychiatry* 1997; 42(suppl):51-64.