



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**2018**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

le 21/11/2018 , sur un sujet dédié à :

**Iatrogénie des neuroleptiques chez le patient  
Alzheimer : état des lieux dans des établissements  
hospitaliers et EHPAD de l'Ouest Vosgien**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Enguerrand GEORGES**

né le 06 mai 1988 à NANCY (54)

**Membres du Jury**

<i>Président:</i>	Mme Brigitte LENINGER-MULLER	Professeur des Universités, biochimie
<i>Co-directeurs :</i>	Mme Anne MAHEUT-BOSSER	Professeur associé, sémiologie
	Mme Valérie LAHET	Docteur en pharmacie, Praticien Hospitalier, CHOV site de Vittel
<i>Juges :</i>	M. Anthony PUZO	Docteur en pharmacie
	M. Hervé SCHMIDT	Médecin gériatre, Praticien Hospitalier, CHOV site de Vittel

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2018-2019**

***DOYEN***

Raphaël DUVAL

***Vice-Doyen***

Julien PERRIN

***Directrice des études***

Marie SOCHA

***Conseil de la Pédagogie***

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***

Présidente, Béatrice DEMORE

***Commission Prospective Facultaire***

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

***Commission de la Recherche***

Présidente, Caroline GAUCHER

***Chargés de Mission***

***Communication***

***Innovation pédagogique***

***Référente ADE***

***Référent dotation sur projet (DSP)***

Marie-Paule SAUDER

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Dominique DECOLIN

***Responsabilités***

***Filière Officine***

***Filière Industrie***

***Filière Hôpital***

***Pharma Plus ENSIC***

***Pharma Plus ENSAIA***

***Pharma Plus ENSGSI***

***Cellule de Formation Continue et Individuelle***

***Commission d'agrément des maîtres de stage***

***ERASMUS***

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS EMERITES***

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Claude VIGNERON

-

***PROFESSEURS HONORAIRES***

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Blandine MOREAU

***MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES***

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

Dominique NOTTER  
Francine PAULUS  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPÉL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>

Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA ☐	86	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

#### **PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☐ *En attente de nomination*

#### **\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'** exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**D'** e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Q**ue les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Q**ue je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS  
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES  
A LEUR AUTEUR ».

# Remerciements

**À ma présidente de thèse,**

**Madame Brigitte LEININGER-MULLER,**

Pour avoir accepté la présidence de mon jury de thèse,

Pour vos enseignements au cours de mon cursus,

Veillez trouver ici l'expression de ma plus sincère gratitude et de mon profond respect.

**À mes co-directrices de thèse,**

**Madame Anne MAHEUT-BOSSER,**

Pour avoir accepté la co-direction de ma thèse.

Pour votre patience, votre investissement et votre aide précieuse au cours de ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

**Madame Valérie LAHET,**

Pour avoir accepté la co-direction de ma thèse.

Pour m'avoir proposé ce sujet ainsi que pour votre bienveillance et votre professionnalisme lors de mon stage hospitalier de cinquième année.

Veillez trouver ici toute ma considération ainsi que mon profond respect.

**À mon jury**

**Monsieur Hervé SCHMIDT,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse,

Pour avoir accepté et pour avoir pris le temps de juger mon travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma plus respectueuse gratitude.

**Monsieur Anthony PUZO,**

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse,

Pour avoir accepté de juger mon travail,

Pour ton écoute et tes conseils tout au long de ces années d'études et même après,

Trouve ici l'expression de ma profonde gratitude

**À la mémoire de mon père,**

À qui je dédie cette thèse

**À ma mère et ma sœur,**

Pour m'avoir supporté pendant toutes ces années

Pour m'avoir soutenu tout au long de mes études et m'avoir aidé à devenir la personne que je suis aujourd'hui.

Pour votre aide apportée lors de la rédaction de cette thèse

Trouvez ici toute l'affection que je vous porte

**À mes nièces chéries, Elisa et Léonie,**

Pour vos rires et votre joie de vivre

Pour me rendre le plus heureux des tontons

**À Cyril et à toute la famille Wernert/Demange,**

Pour votre soutien dans les bons comme dans les mauvais moments

**À Rebecca,**

Pour ta précieuse amitié

Pour m'avoir grandement aidé dans la rédaction de cette thèse.

**À Loic,**

Pour ton soutien, ta patience et ton aide durant la rédaction de cette thèse.

**À Caroline,**

Pour ton soutien

Pour toutes ces années d'amitié

Pour tes cookies aussi

**À tous mes amis, Alicia, Bérénice, Céline, Gloria, Hugo, Jérôme, Jessica, Guillaume, Marie-Eugénie, Mélody, Nelly, Nina, Ninon, Pauline, Stéphanie et tous ceux que j'oublie sûrement,**

Pour les bons moments passés sur les bancs de la faculté et pour les soirées agréables passées en votre compagnie,

Pour m'avoir accompagné et soutenue pendant mes études et maintenant dans ma vie professionnelle.

Je vous souhaite bonheur et réussite dans vos vies futures

**À Mr BRUELLE et à toute l'équipe officinale,**

Pour m'avoir donné la chance de travailler avec vous,

Pour me permettre d'apprendre un peu plus chaque jour,

Pour la confiance que vous m'accordez,

Pour la bonne humeur et l'amitié qui s'est créée avec la plupart d'entre vous.

# Tables des matières

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	4
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	6
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	7
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE</b> .....	8
<b>PARTIE I : RAPPELS SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER</b> .....	9
1. Définitions.....	10
2. Épidémiologie .....	10
3. Physiopathologie .....	11
3.1. Plaques amyloïdes.....	11
3.2. Dégénérescences neurofibrillaires (DNF).....	13
4. Facteurs de risque et protecteurs .....	16
5. Diagnostic.....	17
5.1. Circonstances conduisant à une recherche de MA .....	17
5.2. Approche clinique .....	17
5.2.1. L'entretien .....	17
5.2.2. Signes cliniques .....	18
5.3. Approche neuropsychologique.....	19
5.4. Hypothèse diagnostique.....	19
5.5. Examens complémentaires.....	19
5.5.1. Imagerie cérébrale .....	20
5.5.2. Bilan biologique.....	21
6. Diagnostics différentiels.....	21
7. Prise en charge .....	23
7.1. Non médicamenteuse .....	23
7.1.1. Interventions portant sur la qualité de vie .....	23
7.1.2. Prise en charge orthophonique.....	23
7.1.3. Interventions portant sur la cognition.....	24
7.1.4. Interventions portant sur l'activité motrice.....	24
7.1.5. Interventions portant sur le comportement .....	24
7.2. Pharmacologique .....	25
7.2.1. Médicaments de la maladie d'Alzheimer .....	26
7.2.1.1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (iAChE ou anticholinestérasiques) ...	26

7.2.1.2. Antagonistes des récepteurs du glutamate de type N-méthyl-D-aspartate (aNMDA ou anti-glutamate) .....	27
7.2.1.3. Les recommandations d'utilisation .....	28
7.2.1.4. Efficacité et limites .....	28
7.2.2. Médicaments des troubles associés .....	30
7.2.3. Démence et iatrogénie .....	31
<b>PARTIE II : LES NEUROLEPTIQUES ET LES SYNDROMES DEMENTIELS .....</b>	<b>34</b>
1. Définition des neuroleptiques .....	35
2. Indications .....	35
3. Classifications .....	35
4. Pharmacologie .....	37
4.1. Système dopaminergique .....	37
4.2. Autres systèmes .....	38
4.3. Cas particulier des neuroleptiques atypiques .....	39
5. Effets indésirables .....	39
5.1. Effets neurologiques .....	39
5.2. Effets psychiques .....	40
5.3. Effets métaboliques et endocriniens .....	40
5.4. Effets neuro-végétatifs .....	40
5.5. Effets cardio-vasculaires .....	41
5.6. Syndrome malin des neuroleptiques .....	42
5.7. Autres effets indésirables .....	42
6. Interactions médicamenteuses .....	42
7. Suivi d'un traitement par neuroleptiques .....	43
7.1. Avant la mise en place du traitement .....	43
7.2. Pendant le traitement .....	45
8. Iatrogénie des neuroleptiques et syndromes démentiels .....	46
<b>PARTIE III : PROGRAMME AMI ALZHEIMER .....</b>	<b>49</b>
1. Objectifs de l'étude .....	50
2. Matériel et méthodes .....	50
2.1. Description des structures .....	50
2.2. Population étudiée .....	51
2.3. Recueil des données .....	51
2.4. Statistiques .....	52
3. Résultats .....	53
3.1. Description de la population .....	53

3.2.	Les indications de la prescription .....	56
3.3.	Description des différentes molécules de neuroleptiques prescrites.....	56
3.4.	Description de la population sous neuroleptiques .....	57
3.5.	Modifications de prescription après réévaluation.....	57
3.6.	Alerte et maîtrise de la iatrogénie.....	58
3.6.1.	L'alerte .....	58
3.6.2.	La maîtrise .....	59
4.	Discussion .....	60
4.1.	Répartition de la population .....	60
4.2.	Prescription de neuroleptiques.....	60
4.3.	Comparaisons des indicateurs d'alerte de maîtrise de la iatrogénie .....	61
4.4.	Intérêts et limites de l'étude .....	63
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>64</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>65</b>
	Annexe 1 : Tests de repérage d'un trouble cognitif en médecine générale (HAS, 2018).....	69
	Annexe 2 : Liste des médicaments potentiellement inappropriée à la pratique médicale française (LAROUCHE M.L., CHARMES J.P., MERIE L., 2007).....	71
	Annexe 3 : Présentation du programme AMI Alzheimer (HAS, Janvier 2012).....	77
	Annexe 4 : Protocole de l'évaluation des pratiques professionnelles « Alerte et Maitrise de la iatrogénie des neuroleptiques (NL) dans la maladie d'Alzheimer (MA).....	84
	Annexe 5 : Recueil des résultats de l'enquête .....	87

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALD: affection longue durée

APP : amyloïd precursor protein

AMI : Alerte et Maîtrise de la latrogénie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

aNMDA : antagoniste des récepteurs du glutamate de type N-Méthyl-D-Aspartate

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

ApoE : Apolipoprotéine E

AVC : Accidents Vasculaires Cérébraux

CHOV : Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien

CI : Contre-Indication

CM : Consultation Mémoire

CRP : protéine C réactive

DCI : Dénomination Commune Internationale

DNF : Dégénérescence NeuroFibrillaire

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

EPP : Évaluation des Pratiques Professionnelles

HAS : haute autorité de santé

iAChE : inhibiteur de l'AcétylcholinEstérase

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MA : Maladie d'Alzheimer

MAMA : Maladie d'Alzheimer et Maladies Apparentées

MMSE : Mini-Mental Score Examination

NFS : Numération Formule Sanguine

NL : Neuroleptique

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations

RCP : Réunions de Concertation Pluridisciplinaire

SNC : système nerveux central

SSR : Soins de Suite et Réadaptation

TNC : Trouble NeuroCognitif

ULSD : Unité de Soins de Longue Durée

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Principaux facteurs de risque et protecteurs dans la MA (MAITRE, 2017) .....	16
Tableau II : Approches non pharmacologiques dans la prise en charge des symptômes psychologiques et comportementaux (MENARD J., 2011) .....	25
Tableau III : Principales caractéristiques des anticholinestérasiques (MENARD J., 2011)...	27
Tableau IV : Principales caractéristiques de l'antiglutamate (MENARD J., 2011) .....	28
Tableau V : Effets indésirables les plus fréquents des médicaments de la maladie d'Alzheimer (MENARD J., 2011) .....	29
Tableau VI : Principaux médicaments à action anticholinergique (MENARD J., 2011) .....	32
Tableau VII : Classification chimique des neuroleptiques (LE JEUNNE C., VTIAL DURAND D.,2018) .....	36
Tableau VIII : Action des NL sur le système dopaminergique (BIANCI V., EL ANBASSI S., 2012).....	37
Tableau IX : Action des NL sur les systèmes secondaires (BIANCI V., EL ANBASSI S., 2012) .....	38
Tableau X : Liste des principaux médicaments torsadogènes (LE JEUNNE C., VTIAL DURAND D., 2018) .....	41
Tableau XI : Examens de contrôle au cours d'un traitement par neuroleptique (TEBEKA S., G. AIRAGNES G., LIMOSIN F., 2017).....	45
Tableau XII : Répartition des unités de soins par structure et par nombre de lits.....	50
Tableau XIII: Liste des neuroleptiques pour la mesure de l'alerte (HAS, 2012).....	52
Tableau XIV : Description de la population .....	54
Tableau XV: Résultats des prescriptions de NL avant réévaluation .....	57
Tableau XVI : Résultats des prescriptions de NL après réévaluation.....	58
Tableau XVII: Comparaisons des indices d'alerte.....	61
Tableau XVIII: Comparaisons des indices de maîtrise.....	62

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Différents types de dépôts extracellulaires de peptide A-β dans le cerveau d'un patient Alzheimer, révélés par immunohistochimie anti-A-β (anticorps 6F/3D ; chromogène: diaminobenzidine) (LEBON V., coll., 2014).....	11
Figure 2: Trafic intracellulaire et protéolyse <i>amyloid precurosr protein</i> (APP) (MAITRE M. et col, 2017) .....	12
Figure 3: Agrégats de protéines tau dans le cerveau d'un patient Alzheimer, révélés par immunohistochimie anti-τ (anticorps monoclonal AT8 ; chromogène : diaminobenzidine) (LEBON V., coll., 2014) .....	13
Figure 4: Phosphorylation et anomalie du transport axonal (MAITRE M. et col, 2017) .....	14
Figure 5: Progression chronologique des dégénérescences neurofibrillaires (pathologie tau) (SARAZIN M., EMC, 2017).....	15
Figure 6: Différents grades de la MA par IRM (BELMIN J., 2018).....	20
Figure 7: Principales étiologies des démences dégénératives et non dégénératives (PAULIN M., PASQUIER F., 2010).....	22
Figure 8 : Relation dose-dépendance de mort subite cardiaque dans l'utilisation des neuroleptiques (NEJM, 2015).....	47
Figure 9 : Nombre de patients Alzheimer en fonction de leur âge.....	53
Figure 10: Répartition de sujets atteints d'une MA en fonction des types d'établissement ...	55
Figure 11: Répartition des différentes molécules de neuroleptiques.....	56
Figure 12 : Arrêt des neuroleptiques dans la réévaluation des 3 mois.....	57
Figure 13 : Évolution des indicateurs d'alerte dans notre étude.....	59

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les troubles du comportement sont fréquents au cours de l'évolution des maladies à syndromes démentiels, en particulier dans la maladie d'Alzheimer (MA). Les cris, agitation, agressivité, déambulations, troubles du comportement productifs sont à l'origine d'une part importante des prescriptions de neuroleptiques. Ces derniers ne sont pas efficaces dans les troubles du comportement, ni pour les prévenir ni pour les réduire et leurs indications dans la maladie d'Alzheimer sont limitées aux psychoses et syndromes délirants avérés. Des techniques de soins non médicamenteux permettent de réduire la fréquence et l'intensité des troubles du comportement.

Chez ces patients fragiles, les neuroleptiques sont à l'origine d'effets indésirables fréquents et/ou très sévères : sédation diurne excessive, troubles de la marche avec risque de chutes ; survenue d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et décès. D'après la HAS, si on traitait 1 000 personnes pendant 12 semaines avec un neuroleptique, on observerait 10 décès supplémentaires, 18 AVC dont la moitié seraient sévères, des troubles de la marche chez 58 à 94 patients pour une diminution des troubles du comportement chez seulement 91 à 200 patients. (HAS, 2010)

Aujourd'hui, dans tous les pays, il existe une prescription par excès des neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer. En France, l'exposition aux neuroleptiques concerne 3% de la population âgée mais 18% des malades Alzheimer et jusqu'à 27% des résidents en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). (HAS, 2010)

La réduction de la prescription des neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer est une priorité en matière de prévention de la iatrogénie évitable. C'est pour répondre à cet objectif que des outils d'amélioration de la prescription et les indicateurs d'Alerte et de Maîtrise de la iatrogénie des neuroleptiques chez la maladie d'Alzheimer « Programme AMI – Neuroleptiques – Alzheimer » ont été élaborés par l'HAS. (HAS, 2010)

Nous effectuerons dans un premier temps des rappels sur la maladie d'Alzheimer (physiopathologie, épidémiologie, tableau clinique ainsi que la prise charge médicamenteuse et non médicamenteuse de la maladie) pour nous intéresser dans un second temps aux interactions qui existent entre les maladies à syndromes démentiels et les neuroleptiques. Nous présenterons ensuite la réalisation d'une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) qui a été effectuée dans certains établissements hospitaliers et EHPAD de l'Ouest Vosgien.

## **PARTIE I : RAPPELS SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER**

## 1. Définitions

On définit un syndrome démentiel selon le DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) :

« Un syndrome démentiel est un trouble de la mémoire et de l'idéation, suffisamment important pour retentir sur la vie quotidienne, associé à un autre trouble des fonctions cognitives (langage, praxies, gnosies, fonctions exécutives) et qui dure au moins 6 mois. »

Concernant les troubles neurocognitifs, en l'absence de perte d'autonomie, on parle de TNC léger, sinon on parle de TNC majeur. Ils sont liés à différentes types de pathologies et vont avoir des évolutions différentes : amélioration, stabilité ou, dans le pire des cas, évolution vers un syndrome démentiel.

La maladie d'Alzheimer a été décrite pour la première fois en 1904 par Alois ALZHEIMER, neuropathologiste allemand. Elle entre dans le cadre des syndromes démentiels. Les syndromes démentiels se caractérisent par une altération du fonctionnement cognitif d'intensité variable, d'étiologies multiples, curables ou non : on parle de maladie d'Alzheimer et maladies apparentées (MAMA). La MA est une maladie neurodégénérative irréversible d'évolution progressive et inexorable (GUILLEMAUD C., GREFFARD S., VERNY M., 2012).

## 2. Épidémiologie

Le nombre précis de personnes présentant une maladie d'Alzheimer n'est pas connu car nous ne disposons pas de registres fiables dans une zone géographique déterminée, permettant de dénombrer tous les cas survenant dans la population de cette zone géographique, comme c'est le cas pour d'autres maladies, telles que le SIDA, la tuberculose, les cancers, les maladies cardiovasculaires... Cela est principalement dû au fait que tous les cas d'Alzheimer ne sont pas forcément diagnostiqués (on considère que 50% des cas présents à un moment donné n'ont pas fait l'objet d'une démarche diagnostique) et que le diagnostic reste probabiliste, après élimination d'autres étiologies de dysfonctionnement cognitif. Néanmoins, des études épidémiologiques ont déjà été réalisées dans plusieurs endroits du monde, comme c'est le cas en France avec l'étude PAQUID menée depuis 1988 sur 3777 sujets âgés tirés au hasard en Gironde et en Dordogne. Les sujets ont été suivis de très près avec notamment des évaluations cognitives régulières à domicile. En cas de suspicion de troubles de la mémoire ou d'autres déficits cognitifs, un bilan plus approfondi

était proposé au sujet avec recherche d'une étiologie. À partir de l'extrapolation des chiffres de cette étude, on estime la prévalence de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés (MAMA) à 850 000 cas en 2008 en France avec une incidence de 220 000 nouveaux cas chaque année.

Cependant, selon les données de la CNAMTS en 2007, 400 000 personnes de plus de 60 ans (tous régimes confondus) sont déclarées en affection de longue durée (ALD) pour un syndrome démentiel et/ou traitées pour une MAMA en France. Sur cette base, le taux de prévalence est de 2,7% sur l'ensemble de la population âgé de 60 ans et plus. Mais ce taux progresse rapidement à partir de 75 ans pour atteindre plus de 14% à 90 ans. Ces données sont nettement inférieures aux données avancées pour l'étude PAQUID et par la plupart des épidémiologistes. (INSERM, 2012)

### 3. Physiopathologie

Deux lésions sont caractéristiques de la maladie d'Alzheimer : les plaques amyloïdes (ou plaques séniles) et la dégénérescence neurofibrillaire. C'est leur présence, leur localisation et leur abondance qui définit la maladie.

#### 3.1. Plaques amyloïdes

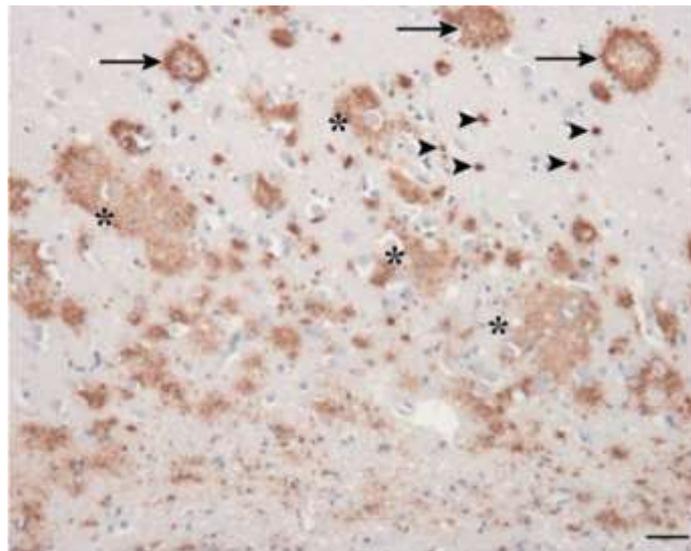


Figure 1 : Différents types de dépôts extracellulaires de peptide A- $\beta$  dans le cerveau d'un patient Alzheimer, révélés par immunohistochimie anti-A- $\beta$  (anticorps 6F/3D ; chromogène: diaminobenzidine) (LEBON V., coll., 2014)

Les plaques amyloïdes se développent dans l'espace extracellulaire du cerveau et sont composées d'un noyau de peptides amyloïdes de 40 à 42 acides aminés, neurotoxiques et d'une couronne formée de dendrites et de prolongements axonaux dégénérés de dépôts extracellulaires d'amyloïde A $\beta$  entourés par des neurites dystrophiques. Elles correspondent à un dépôt d'une molécule qui est le peptide A- $\beta$  ou peptide  $\beta$ -amyloïde. Ce peptide a pour précurseur la protéine APP (Amyloid Precursor Protein). Cette protéine est clivée par des sécrétases  $\beta$  et  $\gamma$  conduisant à la production de peptides amyloïdes de 38 à 42 acides aminés : voie dite amyloïdogénique. En revanche, la protéolyse de l'APP par une  $\alpha$ -sécrétase conduit à des fragments qui auraient une propriété neuroprotectrice. Ces anomalies dans le processus de dégradation de l'APP avec accumulation de peptides beta-amyloïde extracellulaires sont considérées comme une des explications physiopathologiques de la MA (hypothèse de la cascade amyloïde) (MAITRE M., KLEIN C., MENSAH-NYAGAN A.G, 2017)

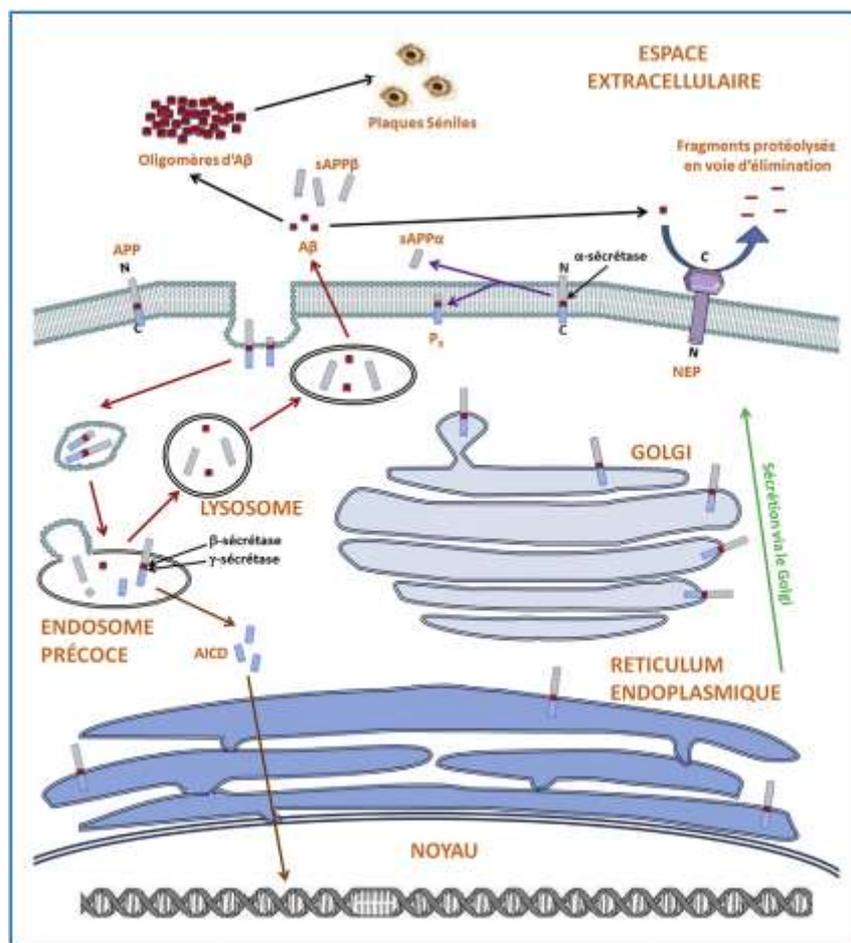


Figure 2: Trafic intracellulaire et protéolyse amyloid precurosr protein (APP) (MAITRE M. et col, 2017)

On peut observer que deux processus cohabitent : la voie amyloïdogène qui conduit à la génèse des peptides A $\beta$  et la voie non amyloïdo-génique qui empêche la synthèse de ces peptides. (MAITRE M., KLEIN C., MENSAH-NYAGAN A.G, 2017)

### 3.2. Dégénérescences neurofibrillaires (DNF)

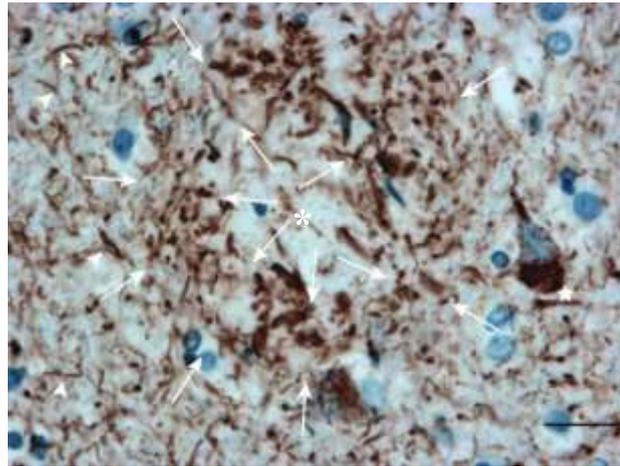


Figure 3: Agrégats de protéines tau dans le cerveau d'un patient Alzheimer, révélés par immunohistochimie anti- $\tau$  (anticorps monoclonal AT8 ; chromogène : diaminobenzidine) (LEBON V., coll., 2014)

Les DNF correspondent à l'accumulation intraneuronale de filaments de protéines tau (tubulin-associated units) anormalement phosphorylées. Les protéines tau interviennent dans l'architecture neuronale et sont associées aux microtubules du cytosquelette ainsi que dans le transport des vésicules dans l'axone. L'hyperphosphorylation de la protéine tau entraîne une perte de ses fonctions notamment sur l'architecture neuronale conduisant à la mort cellulaire. (SARAZIN M. et Coll, 2017)

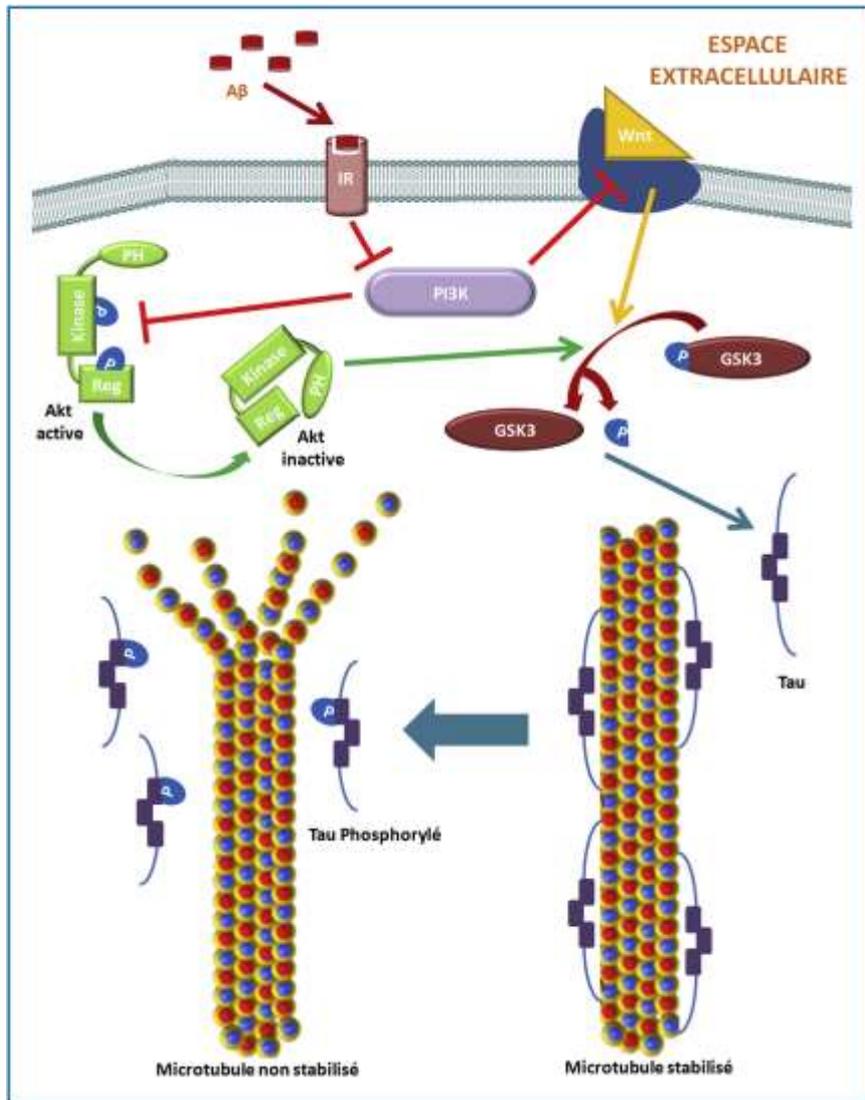
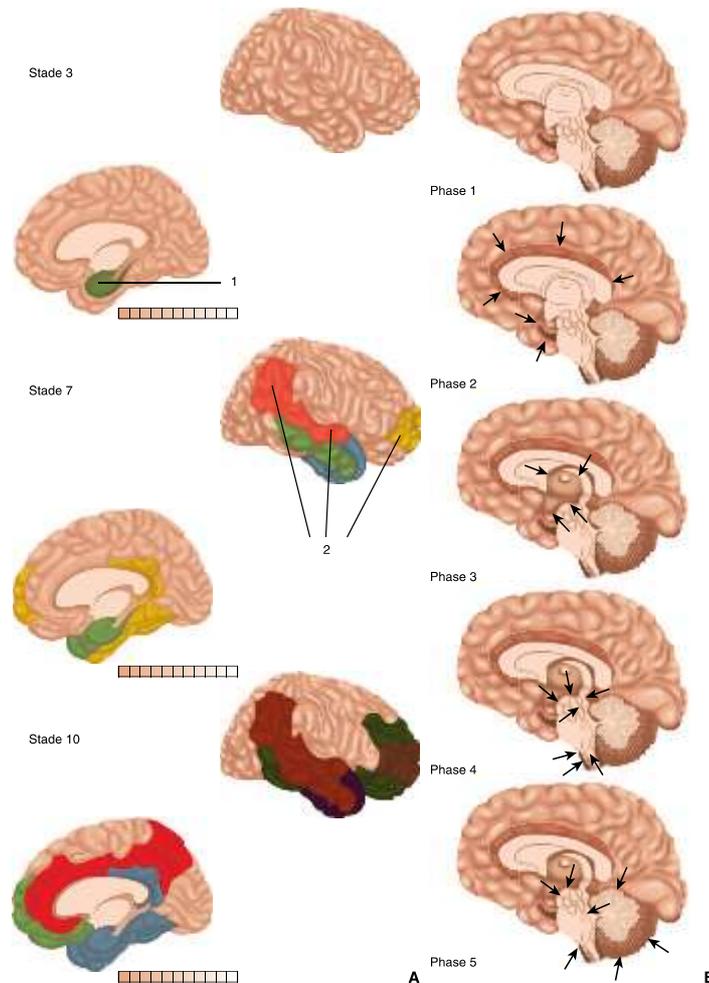


Figure 4: Phosphorylation et anomalie du transport axonal (MAITRE M. et col, 2017)

La progression des DNF est progressive et suit un schéma précis avec initialement une atteinte dans les aires entorhinale et transentorhinale puis l'hippocampe le diencéphale et les noyaux gris centraux, le tronc cérébral et le cervelet .

La topographie des DNF détermine les stades de la maladie et sa gravité ainsi que les symptômes de la maladie (SARAZIN M., EMC, 2017)

Le schéma suivant illustre la progression des DNF a au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer ( SARAZIN M. , EMC, 2017)



**Figure 5: Progression chronologique des dégénérescences neurofibrillaires (pathologie tau) (SARAZIN M., EMC, 2017)**

Au delà de ces lésions qui caractérisent la MA et contribuent l'apparition de la démence, d'autres facteurs interviennent comme les pathologies vasculaires, le stress oxydant, l'hypoxie chronique, la neuroinflammation chronique du tissu cérébral, la résistance à l'insuline... La physiopathologie de la maladie d'Alzheimer reste encore mal connue et l'hypothèse d'une pathologie plurifactorielle semble actuellement privilégiée. (MAITRE M., 2017)

## 4. Facteurs de risque et protecteurs

L'âge reste le principal facteur de risque dans la maladie d'Alzheimer. Cependant, il existe des facteurs de risque multiples pour cette maladie polymorphe. Le tableau suivant regroupe ces principaux facteurs de risque ainsi que les facteurs protecteurs.

**Tableau I : Principaux facteurs de risque et protecteurs dans la MA (MAITRE, 2017)**

<b>Facteurs de risque non modifiables</b>	L'âge	Augmentation de la prévalence de la MA avec l'âge
	Le sexe	Plus fréquent chez les femmes
	La génétique	Gène codant l'APP, gène APOE...
	Le niveau d'éducation	Bas niveau d'étude associé un risque majoré d'avoir une MA
<b>Facteurs de risque modifiables</b>	Facteurs de risque vasculaires	L'hypertension artérielle
		Le diabète de type 2
		L'hypercholestérolémie
		Masse corporelle et obésité
	Facteurs toxiques et environnementaux	Tabac, sels d'aluminium, pesticides...
<b>Facteurs protecteurs</b>	Facteurs lié à la nutrition	Consommation d'acides gras polyinsaturés
		Vitamines et antioxydants : vitamines A, B12, C, E
	Facteurs sociodémographique et mode de vie	Richesse du réseau social et des activités
		Exercice physique

## 5. Diagnostic

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est un diagnostic d'exclusion : l'HAS propose une démarche bien systématisée devant une suspicion de MA.

### 5.1. Circonstances conduisant à une recherche de MA

La recherche de MA doit être proposée dans différentes situations :

- plainte mnésique du patient isolée mais persistante
- perte d'autonomie dans les actes de la vie quotidienne et troubles comportementaux
- difficultés constatées par l'entourage
- pathologies susceptibles d'induire une altération des fonctions cognitives
- au détour d'une hospitalisation pour une pathologie, pouvant révéler ou entraîner des troubles cognitifs (chute, AVC, syndrome confusionnel...)
- conduites addictives (HAS, 2012)

### 5.2. Approche clinique

Initialement, le tableau clinique est dominé dans la maladie d'Alzheimer par l'apparition progressive de troubles de la mémoire épisodique, auxquels vont s'associer, au fur et à mesure de l'évolution, d'autres manifestations. Dans cette approche clinique, le rôle du médecin généraliste est essentiel, car il est souvent en première ligne pour dépister les troubles de la cognition et plus particulièrement les troubles de la mémoire. (HAS, 2012)

#### 5.2.1. L'entretien

L'entretien du médecin généraliste permet de préciser les éléments suivants :

- les antécédents familiaux et personnels
- les habitudes de vie, notamment la consommation d'alcool, de tabac et/ou d'autres produits
- les traitements habituels et leur observance

- le retentissement des troubles cognitifs sur la vie quotidienne, les circonstances d'apparition
- la recherche de troubles thymiques d'autant plus que certaines formes cliniques de la dépression peuvent se présenter sous la forme de tableau pseudo-démontiel notamment chez la personne âgée. (HAS, 2012)

### 5.2.2. Signes cliniques

Les principaux signes observables à l'examen clinique sont les suivants :

- Troubles de la mémoire : dans la forme courante de la maladie d'Alzheimer, ils constituent les premiers symptômes et sont caractérisés par une atteinte de la mémoire épisodique, avec, dans un premier lieu, une atteinte de la mémoire des événements récents. En revanche, la mémoire des faits anciens reste longtemps préservée, ce qui peut rassurer à tort le patient et son entourage.
- Troubles du langage : en début d'évolution, ils sont caractérisés par des anomalies, une diminution du stock verbal et passent volontiers inaperçus. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, ces troubles vont s'aggraver.
- Troubles du jugement et des fonctions exécutives : les fonctions exécutives (capacité à exécuter une tâche, à adapter des stratégies face à une activité complexe) sont atteintes à un stade précoce de la maladie, tout comme la capacité de jugement. Ils rendent le patient potentiellement vulnérable et peuvent conduire à des spoliations par un entourage peu scrupuleux.
- Troubles du comportement : habituellement, ils surviennent à un stade relativement évolué dans le cadre d'une MA.
- Troubles thymiques : les troubles émotionnels, notamment l'apathie ou des symptômes dépressifs, voire de véritables tableaux dépressifs sont fréquents.
- Hallucinations : la présence d'hallucinations à un stade précoce d'un syndrome démentiel doit faire évoquer l'hypothèse d'une maladie à corps de Lewy, qui est caractérisée par des troubles cognitifs fluctuants, des hallucinations visuelles et un syndrome parkinsonien.
- Idées délirantes : Les idées délirantes peuvent survenir à un stade évolué de la maladie. Les thèmes les plus fréquents sont le vol, le préjudice ou des thèmes d'intrusion, voire de jalousie. (HAS, 2011)

### **5.3. Approche neuropsychologique**

L'approche neuropsychologique se compose d'un ensemble de tests standardisés et validés dans le cadre d'une consultation par le médecin généraliste ou dans le cadre d'une "consultation mémoire" par un médecin spécialiste (neurologue, gériatre ou psychiatre).

D'après la HAS, «le bilan neuropsychologique doit évaluer chacune des fonctions cognitives et tout particulièrement la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, les fonctions exécutives, l'attention et les fonctions instrumentales (langage, communication, praxies, gnosies, fonctions visuo-constructives, calcul) ».

De nombreuses batteries de test existent et leur choix est laissé à l'appréciation du praticien.

Les tests recommandés par l'HAS se trouvent en annexe 1. (HAS 2018)

### **5.4. Hypothèse diagnostique**

Aux termes de l'approche clinique et de l'approche neuropsychologique, plusieurs hypothèses peuvent être formulées. Dans ces circonstances, il est essentiel d'éliminer une cause iatrogène et de différencier un syndrome confusionnel d'un syndrome démentiel.

En cas de troubles avérés, le médecin traitant est encouragé à envoyer le patient vers un médecin spécialiste dans le cadre d'une consultation mémoire.

La consultation mémoire se définit comme une démarche pluridisciplinaire et une évaluation multidimensionnelle. Elle permettra de déterminer le stade d'évolution de la maladie (troubles neurocognitifs mineurs à la dépendance totale). Une prise en charge sociale pourra également être nécessaire et peut être déjà mise en place avant de connaître l'étiologie de la maladie.

Le recours à des examens complémentaires est nécessaire pour connaître l'origine des troubles cognitifs et est détaillé dans la partie suivante. (HAS, 2012)

### **5.5. Examens complémentaires**

La HAS recommande de faire passer une imagerie cérébrale à tout patient présentant une démence ainsi que des examens biologiques. L'objectif est d'éliminer une cause curable au syndrome démentiel et d'orienter l'étiologie des troubles cognitifs.

### 5.5.1. Imagerie cérébrale

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est à privilégier

On recherchera sur l'IRM une atrophie marquée au niveau des régions pariéto-temporales, notamment au niveau de l'hippocampe. Le degré d'atrophie hippocampique est corrélé à la gravité de la maladie mais n'est pas spécifique. Bien d'autres pathologies peuvent induire des atrophies hippocampiques notamment le syndrome dépressif (GASSER A.-I., SALAMIN V., ZUMBACH S., 2018)

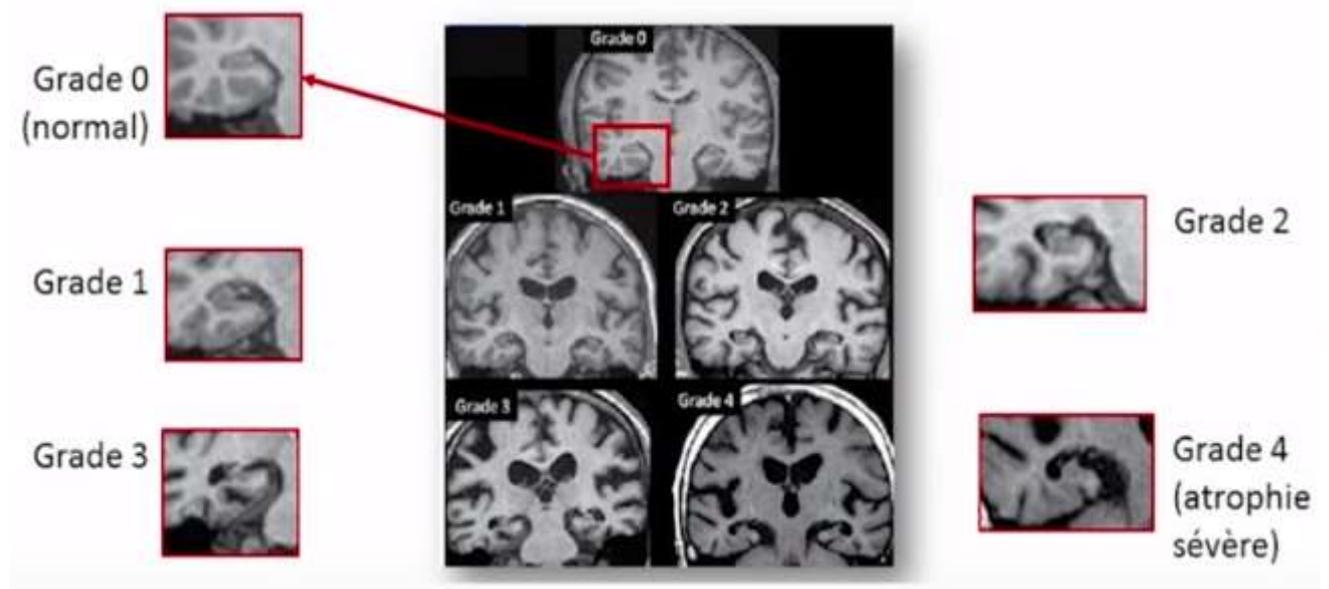


Figure 6: Différents grades de la MA par IRM (BELMIN J., 2018)

D'autres examens, non systématiques, peuvent être réalisés en fonction de la clinique

- l'électroencéphalogramme: en cas de crise comitiale, de suspicion d'encéphalite ou d'encéphalopathie métabolique
- une ponction lombaire en cas de présentation clinique atypique
- une biopsie cérébrale : exceptionnelle, pour les diagnostics spécifiques de certaines démences rares. (BELMIN J., 2018)

### 5.5.2. Bilan biologique

Le bilan biologique comprend un bilan initial systématique qui pourra être complété par d'autres investigations en fonction du contexte clinique

Le bilan systématique comprend :

- une NFS,
- un ionogramme sanguin incluant calcémie, glycémie, albuminémie,
- un bilan rénal : créatinine, estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG),
- un dosage de TSH,
- un dosage de la CRP (protéine C-réactive).

Le bilan non systématique comprend :

- un bilan hépatique (transaminases,  $\gamma$ GT)
- un dosage de la vitamine B12 et folates
- une sérologie syphilitique, VIH et de la maladie de Lyme.

(HAS, 2011)

## 6. Diagnostics différentiels

Rappelons que le diagnostic de MA est un diagnostic probabiliste reposant sur un faisceau d'arguments et seule une biopsie cérébrale permettrait d'affirmer le diagnostic. La clinique, le profil des déficits cognitifs, l'absence d'anomalies au bilan biologique pouvant expliquer un dysfonctionnement cognitif permettent de poser l'hypothèse diagnostique de MA.

Bien d'autres pathologies, curables ou non, peuvent entraîner des troubles cognitifs d'intensité variable de légers à sévères résumées dans le tableau suivant :

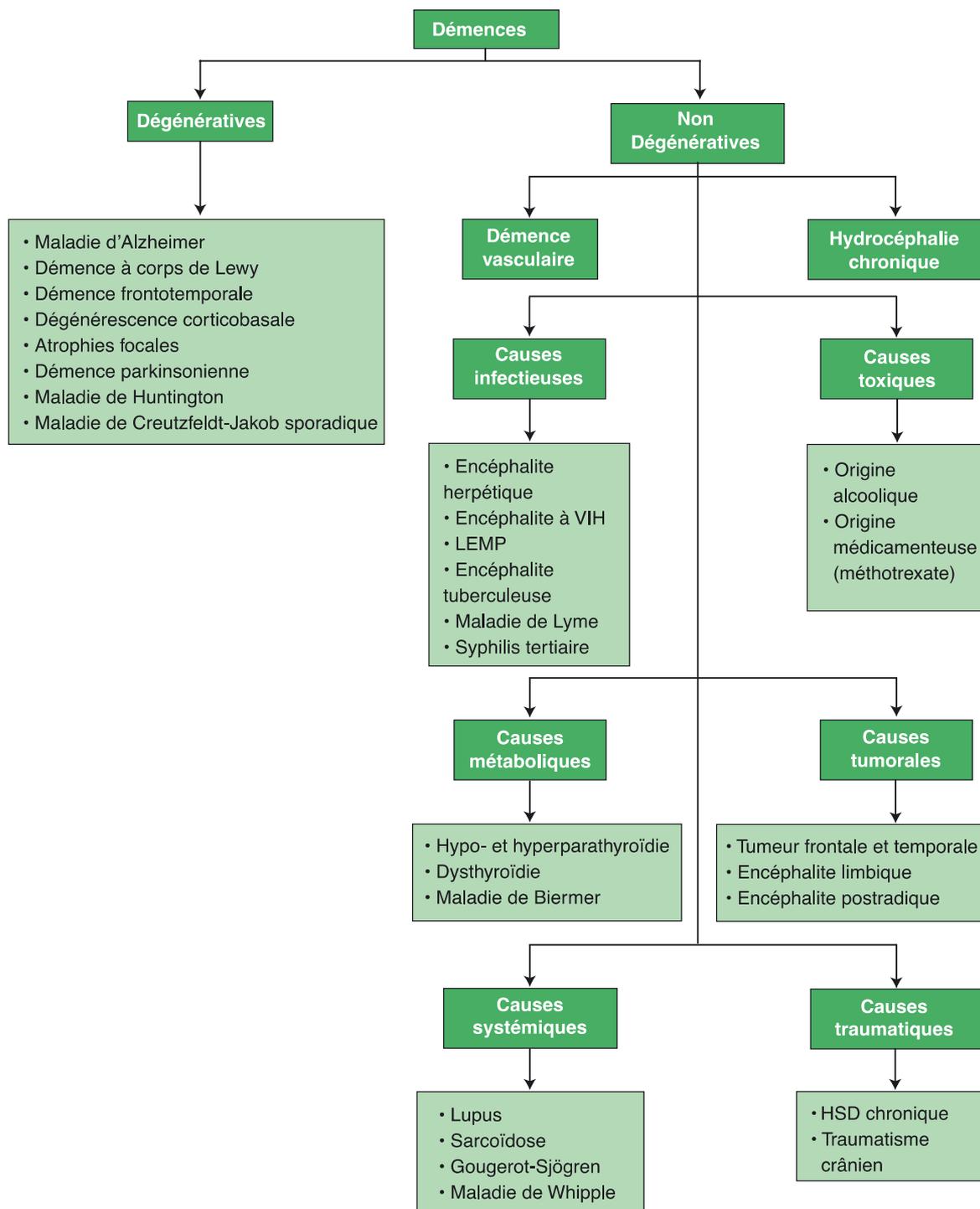


Figure 7: Principales étiologies des démences dégénératives et non dégénératives (PAULIN M., PASQUIER F., 2010)

## **7. Prise en charge**

La prise en charge d'un sujet atteint d'une MA s'adresse au patient et à son entourage dans une approche globale médico-psychosociale.

Dans ce contexte, l'approche non médicamenteuse est essentielle.

### **7.1. Non médicamenteuse**

L'approche non-médicamenteuse doit être utilisée en première intention. Les méthodes de cette prise en charge sont peu standardisées. Elles peuvent être mises en œuvre dans les consultations mémoire, les accueils de jour, les EHPAD ou encore les cabinets d'orthophonie. Elles sont, tant en ambulatoire qu'en institution, un élément important de la prise en charge thérapeutique. Elles doivent être dans tous les cas pratiquées par un personnel formé et s'inscrire dans le cadre d'un projet de soins, et le cas échéant, d'un projet d'établissement. (DRUNA O., HOUENOU-QUENUM N., ROMDHANI M., 2017)

#### **7.1.1. Interventions portant sur la qualité de vie**

La qualité de vie est conditionnée par un confort physique et psychique, ainsi qu'un environnement adapté. Cela nécessite la plupart du temps l'intervention d'aides à domicile. La formation du personnel intervenant auprès de ces patients est essentielle. (DRUNA O., HOUENOU-QUENUM N., ROMDHANI M., 2017)

#### **7.1.2. Prise en charge orthophonique**

Cette prise en charge vise à maintenir et à adapter les fonctions de communication du patient (langage, parole et autres) et à aider la famille et les soignants à adapter leur comportement aux difficultés du malade. L'objectif principal est de continuer à communiquer avec lui, afin de prévenir d'éventuels troubles du comportement réactionnel. Elle peut être prescrite à différents stades de la maladie, l'approche thérapeutique devant être évolutive et s'adapter aux troubles du patient, à son comportement, à sa motivation, à son histoire personnelle et aux possibilités de coopération avec l'entourage. La prise en charge

orthophonique est particulièrement recommandée dans les maladies avec atteinte du langage au premier plan (démence sémantique, aphasie primaire progressive). (DRUNA O., HOUENOU-QUENUM N., ROMDHANI M., 2017)

### **7.1.3. Interventions portant sur la cognition**

La stimulation cognitive est une intervention cognitivo-psychosociale. Les activités proposées sont des mises en situation ou des simulations de situations vécues (trajet dans le quartier, toilettes, téléphone, ...). Elle peut être proposée aux différents stades de la maladie d'Alzheimer et adaptée aux troubles du patient. Son objectif est de ralentir la perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne. (DRUNA O., HOUENOU-QUENUM N., ROMDHANI M., 2017)

### **7.1.4. Interventions portant sur l'activité motrice**

L'exercice physique (et notamment la marche) pourrait avoir un effet positif, non seulement sur les capacités physiques et la prévention du risque de chutes, mais aussi sur certaines mesures cognitives, d'aptitudes fonctionnelles et certains aspects du comportement. L'intervention de kinésithérapeutes, de psychomotriciens et d'ergothérapeutes peut être sollicitée. (DRUNA O., HOUENOU-QUENUM N., ROMDHANI M., 2017)

### **7.1.5. Interventions portant sur le comportement**

Les symptômes non cognitifs de la MA peuvent entraîner une détresse ou des comportements à risque. Ils doivent faire l'objet d'une analyse afin d'identifier les facteurs qui peuvent générer, aggraver ou améliorer de tels comportements. Cette évaluation doit inclure l'état physique du patient, la dépression, l'anxiété, les manifestations anxieuses, les douleurs, les facteurs psychosociaux ; les facteurs environnementaux physiques et l'analyse des comportements.

La musicothérapie, l'aromathérapie, la stimulation multisensorielle, la thérapie de reminiscence, la thérapie assistée par animaux, les massages, la thérapie de présence

simulée et la lumineothérapie pourraient améliorer certains aspects du comportement. (DRUNA O., HOUENOU-QUENUM N., ROMDHANI M., 2017)

On peut également citer les espaces Snoezelen qui sont des environnements fermés et rassemblant plusieurs dispositifs d'éveil et de stimulation sensorielle pour stimuler les cinq sens (lumières variées et de faibles intensités, en utilisant de la fibre optique par exemple), de la musique douce, matériaux offrant un toucher agréable, projection de photos de famille). (MENARD J., 2011) Un de ces espaces est d'ailleurs utilisé depuis début 2018 dans l'un des centres de notre étude à Vittel.

**Tableau II : Approches non pharmacologiques dans la prise en charge des symptômes psychologiques et comportementaux (MENARD J., 2011)**

Approches	Techniques	Principe de la prise en charge
<b>Techniques orientées sur les cognitions et émotions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Thérapie de réminiscence</li> <li>● Thérapie de présence simulée</li> <li>● Thérapie de validation</li> <li>● Rééducation cognitive</li> <li>● Stimulation cognitive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ateliers d'évocation d'événements passés</li> <li>● Utilisation de bandes audio réalisées par la famille et évoquant des souvenirs chers</li> <li>● Permettre la résolution de conflits inachevés en favorisant l'expression des sentiments</li> <li>● Ateliers visant à permettre le réapprentissage des capacités cognitives perdues</li> <li>● Ateliers visant à permettre le maintien des capacités cognitives préservées</li> </ul>
<b>Techniques de stimulation sensorielle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Acupuncture</li> <li>● Aromathérapie</li> <li>● Luxthérapie</li> <li>● Massage</li> <li>● Musicothérapie</li> <li>● Espace Snoezelen</li> <li>● Stimulation électrique transcutanée</li> <li>● Art thérapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Utilisation de fragrances et d'essences</li> <li>● Utilisation de la lumière afin d'améliorer les perturbations du cycle veille-sommeil</li> <li>● Espace combinant l'utilisation de la lumière, de surfaces tactiles, de la musique et des fragrances</li> <li>● Technique analgésique non invasive, principalement utilisée pour le contrôle de la douleur</li> </ul>
<b>Techniques de prise en charge comportementales</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Comprend diverses interventions telles que la relaxation musculaire, l'entraînement à la communication</li> <li>● Thérapies cognitivo-comportementales</li> </ul>
<b>Autres techniques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Thérapies assistées avec un animal</li> <li>● Gymnastique</li> </ul>	

## 7.2. Pharmacologique

Il faut, dans cette approche médicamenteuse, distinguer les médicaments symptomatiques de la maladie d'Alzheimer et les traitements des troubles associés notamment les troubles psychocomportementaux. Rappelons que la prise en charge non médicamenteuse reste à privilégier en cas de troubles comportementaux et le recours à des psychotropes nécessite une démarche bien standardisée avec analyse en terme de bénéfice-risque. (HAS, 2009)

### 7.2.1. Médicaments de la maladie d'Alzheimer

Quels que soient l'âge et le stade de la maladie auquel le diagnostic est porté (hormis le stade très sévère : MMSE > 2), un traitement spécifique doit être envisagé chez un patient atteint de maladie d'Alzheimer dont le diagnostic a été établi. L'instauration du traitement prend en compte le rapport bénéfice-risque et ne peut être effectué que par les neurologues, gériatres et psychiatres. Il est essentiel de rappeler que les traitements existants à l'heure actuelle sont seulement à visée symptomatique et non curative.

Les médicaments utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer se divisent en deux classes :

- les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase,
- les antagonistes des récepteurs du glutamate de type N-méthyl-D-aspartate.

(MENARD J., 2011)

#### *7.2.1.1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (iAChE ou anticholinestérasiques)*

Ils se basent sur l'hypothèse cholinestérasique selon laquelle on observe une diminution de l'influx d'acétylcholine au niveau du SNC chez le patient souffrant de la maladie d'Alzheimer. En effet, cette diminution d'Ach serait associée aux lésions cérébrales observables (plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires).

Historiquement, la tacrine a été le premier anticholinestérasique mis sur le marché en France, en 1994. Sa toxicité au niveau hépatique a conduit à son retrait rapide du marché. Actuellement, les anticholinestérasiques qui disposent de l'AMM dans la MA sont les suivants : le donézépil (Aricept®), la rivastigmine (Exelon®) et la galantamine (Rémínyl®). Ils sont uniquement indiqués dans les formes légères à modérées de la MA (c'est à dire quand le MMSE > 10). La rivastigmine possède en plus une indication dans certains syndromes démentiels qui sont associés à la maladie de Parkinson. (MENARD J., 2011)

**Tableau III : Principales caractéristiques des anticholinestérasiques (MENARD J., 2011)**

DCI	Nom commercial	Indications	Posologie d'entretien	Formes galéniques
<b>Anticholinestérasiques</b>				
donépézil	Aricept®	Formes légères à modérément sévères de la MA	5 à 10 mg/j en 1 prise unique	Comprimés pelliculés à 5 et 10 mg Comprimés orodispersibles à 5 et 10 mg
rivastigmine	Exelon®	Formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique	6 à 12 mg/j en 2 prises	Gélules à 1,5, 3, 4,5 et 6 mg Solution buvable à 2 mg/ml Patches à 4,6 ou 9,5 mg/24 h
galantamine	Rémínyl®	Formes légères à modérément sévères de la MA	16 à 24 mg/j en 2 prises	Comprimés pelliculés à 4, 8 et 12 mg Solution buvable à 4 mg/ml Comprimés à libération prolongée à 8, 16 et 24 mg

### *7.2.1.2. Antagonistes des récepteurs du glutamate de type N-méthyl-D-aspartate (nNMDA ou anti-glutamate)*

Dans les maladies neurodégénératives à syndrome démentiel comme la MA, il existe une concentration anormalement élevée de glutamate au niveau extracellulaire. Le glutamate est un neurotransmetteur exciteur du SNC qui possède un rôle dans la transmission et la plasticité synaptique. Il agit sur différents récepteurs, notamment les récepteurs à NMDA (N-méthyl-D-aspartate) qui nous intéressent ici. En effet, l'activation de ces récepteurs provoque un afflux de calcium dans les neurones pendant une longue période, qui sera responsable d'une potentialisation à long terme. Cette activation des récepteurs NMDA est à l'origine d'une hyperexcitation toxique et d'une dégénérescence neuronale qui auront un impact sur la mémoire et l'apprentissage. (MENARD J., 2011)

Il n'y a actuellement qu'un seul antiglutamate sur le marché et il s'agit de la mémantine (Ebixa®). Il est indiqué dans les formes modérées à sévères de la MA (score MMSE < 20). Les principales caractéristiques de ce médicament sont présentées dans le tableau suivant. (MENARD J., 2011)

**Tableau IV : Principales caractéristiques de l'antiglutamate (MENARD J., 2011)**

DCI	Nom commercial	Indications	Posologie d'entretien	Formes galéniques
<b>Antiglutamate</b>				
mémantine	Ebixa®	Formes modérées à sévères de la MA	20 mg/j en 2 prises	Comprimés pelliculés à 10 mg Comprimés pelliculés à 20 mg Solution buvable à 10 mg/ml

### 7.2.1.3. Les recommandations d'utilisation

Les recommandations de la HAS (HAS, 2009) concernant le traitement médicamenteux de la maladie d'Alzheimer sont les suivantes :

- Au stade léger (MMSE > 20) : un inhibiteur de l'acétylcholinestérase
- Au stade modéré (10 < MMSE < 20) : un inhibiteur de l'actéylcholinestérase OU un antiglutamate
- Au stade sévère (MMSE < 10) : un antiglutamate

### 7.2.1.4. Efficacité et limites

Ces médicaments présentent des effets significatifs par rapport au placebo : ils permettent de retarder le déclin des fonctions cognitives et des scores d'autonomie. L'utilisation de ces médicaments est perçue comme positive par l'entourage et le médecin. En revanche, ces traitements n'ont pas d'effets sur le comportement, n'améliorent pas le score cognitif par rapport à celui de début de traitement, ne retardent pas l'entrée en institution et n'ont pas d'effets sur la mortalité. (HAS, 2011)

Ces quatre spécialités ont été réévaluées en 2011 par la Commission de la transparence de l'HAS. Les résultats de cette réévaluation ont conduit à considérer que ces molécules ont un intérêt « faible » alors que la Commission l'avait estimé comme « important » en 2007. La Commission de la Transparence a également réévalué le « progrès thérapeutique apporté par ces quatre molécules, c'est-à-dire l'amélioration du service médical rendu (SMR) par rapport aux traitements existants » : il est rétrogradé de « minime » à « nul ». (HAS, 2011)

Cette réévaluation a été faite avant le délai réglementaire de 5 ans (la dernière réévaluation remontait à 2007) car un certain nombre d'articles de la littérature spécialisée ont pointé du

doigt le peu de bénéfices apportés sur l'amélioration de la qualité de vie des patients Alzheimer face à un nombre trop important d'effets indésirables, graves pour certains (voir tableau V).

**Tableau V : Effets indésirables les plus fréquents des médicaments de la maladie d'Alzheimer (MENARD J., 2011)**

Effets	donépézil		rivastigmine		galantamine‡		mémantine	
	Très fréquents	Fréquents	Très fréquents	Fréquents	Très fréquents	Fréquents	Très fréquents	Fréquents
Métaboliques et nutritionnels		Anorexie	Anorexie	Perte de poids		Anorexie, perte de poids		
Psychologiques		Hallucinations*, agitation*, agressivité*, insomnie		Agitation, confusion		Confusion, dépression§, insomnie, somnolence		Somnolence
Neurologiques	Céphalées	Vertiges	Vertiges	Céphalées, somnolence, tremblements		Tremblements, vertiges, céphalées		Céphalées, sensations vertigineuses
Cardiovasculaires						Hypertension		
Digestifs	Diarrhée, nausées	Vomissements, troubles abdominaux	Nausées, vomissements, diarrhée	Douleur abdominale, dyspepsie	Nausées, vomissements	Diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie		Constipation
Cutanés		Rash, prurit		Hypersudation				
Ostéo-articulaires		Crampes musculaires						
Urinaires		Incontinence urinaire				Infections du tractus urinaire		
Autres		Rhume, syncope†, fatigue, douleurs, accident		Fatigue, malaise		Rhinite, syncope, fatigue, fièvre, malaise, blessures, chute		

Très récemment, le déremboursement des spécialités indiquées dans la maladie d'Alzheimer a fait l'objet d'un arrêté publié le 1<sup>er</sup> juin 2018 au Journal Officiel avec une entrée en vigueur de cette disposition le 1<sup>er</sup> août 2018.

La Direction générale de la santé (DGS) indique qu'il s'agit « d'une mesure prise dans l'intérêt de la santé des citoyens et qui permettra de renforcer la prise en charge coordonnée des patients concernés » (GAUTHIER Y.,2018)

### 7.2.2. Médicaments des troubles associés

En dehors des traitements spécifiques cités ci-dessus, d'autres classes de médicaments peuvent améliorer les troubles associés à la démence chez les patients souffrant de MA . Ces classes permettent de traiter les troubles du sommeil, l'agitation, l'anxiété, la dépression ou encore les symptômes psychotiques. On parle alors de psychotropes adjuvants.

Les anxiolytiques sont indiqués pour l'anxiété et, pour les cas d'agitation aiguë, en cure courte. On privilégie les benzodiazépines à demi-vie courte (moins de 20 heures) et sans métabolite actif comme l'oxazépam, le lorazépam, et l'alprazolam.

En cas de dépression, d'agitation, de désinhibition, d'anxiété et d'instabilité, on peut mettre en place un traitement par les antidépresseurs. La HAS rappelle qu'ils doivent être sans effet sédatif marqué et sans action anticholinergique, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline, fluvoxamine). En dehors de ceux-ci, d'autres antidépresseurs peuvent être utilisés comme la venlafaxine, la tianeptine ou la miansérine. On évitera la classe des antidépresseurs tricycliques (imipramine, dosulepine, clomipramine, trimipramine, amitropiline, amoxapine) car ce sont des médicaments à activité anticholinergique. (PELLERIN J., DELMAIRE P., 2015) (Actualités pharmaceutiques, 2011)

La démence de type Alzheimer peut induire des troubles du sommeil, pouvant aller jusqu'à l'insomnie. Après une démarche clinique systématique permettant d'éliminer une autre étiologie de l'insomnie, la HAS rappelle qu'il faut privilégier en première intention une prise en charge non médicamenteuse (règles d'hygiène, luminothérapie...). Si échec, elle préconise l'utilisation de médicaments à visée sédatrice de demi-vie courte et à demi-dose : on peut utiliser de hypnotiques à action courte non benzodiazépiniques comme le zolpidem (Stilnox®) ou encore le zopiclone (Imovane®). (HAS, 2006, 2018) (RICHARD D., 2016)

Parmi les troubles associés, les plus importants restent les troubles psychotiques (agitation, agressivité...) Cette agitation peut être plus ou moins importante selon l'avancement de la pathologie. Si la prise en charge non-médicamenteuse ne suffit pas, la HAS rappelle que l'utilisation de certains neuroleptiques est tolérée dans les syndromes démentiels, ce dont nous allons parler dans le chapitre suivant.

### 7.2.3. Démence et iatrogénie

En gériatrie , on estime qu'un tiers des troubles cognitifs seraient d'origine iatrogène. Les médicaments à propriété atropinique sont souvent incriminés et restent encore très utilisés. Si l'action anticholinergique de certaines classes médicamenteuses est bien connue (neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques...), bien d'autres médicaments ont une action atropinique parfois méconnue des prescripteurs mais pourtant susceptible d'entraîner des retentissements cognitifs. Le tableau suivant propose une liste de médicaments à action anticholinergique. (BREFEL-COURBON C., 2015)

Tableau VI : Principaux médicaments à action anticholinergique (MENARD J., 2011)

<u>Spécialité</u>	<u>Classe thérapeutique</u>	<u>DCI</u>	<u>Nom commercial</u>
<u>Neurologie</u>	Antiparkinsoniens	Trihexyphénidyle	<b>Artane®</b> , <b>Parkinane®</b>
		Tropatépine Bipéridène	<b>Lepticur®</b> <b>Akineton®</b>
	Antimigraineux	Flunirazine	<b>Sibélium®</b>
<u>Psychiatrie</u>	Antidépresseur tricyclique	Clomipramine	<b>Anafranil®</b>
	Neuroleptiques phénothiaziniques	Loxapine	<b>Loxapac®</b>
	Antipsychotiques atypiques	Clozapine Olanzapine	<b>Leponex®</b> <b>Zyprexa®</b>
<u>Gastro-entérologie</u>	Antiémétiques	Métoclopramide	<b>Primpéran®</b>
		Métopimazine	<b>Vogalène®</b>
<u>Urologie</u>	Antispasmodiques dans l'insatiabilité vésicale	Oxybutynine Trospium Toltérodine Solifénacine	<b>Ditropan®</b> <b>Céris®</b> <b>Détrusitol®</b> <b>Vesicare®</b>
<u>Pneumologie</u>	Antitussif anti-H1	Piméthixène Oxoméazine	<b>Calmixène®</b> <b>Toplexil®</b>
	Bronchodilatateurs anticholinergiques	Ipratropium Tiotropium	<b>Atrovent®</b> <b>Spiriva®</b>
<u>Cardiologie</u>	Troubles du rythme	Disopyramide	<b>Rythmodan</b>
<u>Allergologie</u>	Antihistmaniques phénothiaziniques	Prométhazine Alimémazine	<b>Phénargan®</b> <b>Théralène®</b>
	Anti-H1	Hydroxyzine Dexchlorphéniramine Cyproheptadine	<b>Atarax®</b> <b>Polaramine®</b> <b>Periactine®</b>

Ces médicaments font partie de la liste Laroche : il s'agit de la liste de médicaments potentiellement inappropriés à la pratique médicale française, notamment chez le patient âgé.(voir ANNEXE 2) (LAROCHE M.L., CHARMES J.P., MERIE L. 2007)

La prescription de benzodiazépines (BZD) en gériatrie reste encore importante et source de multiples complications somatiques (chute, somnolence) mais également cognitives potentielles. Si l'effet amnésiant est bien connu lors d'une prise aiguë, propriété recherchée notamment en anesthésie, en revanche le risque de survenue d'un syndrome démentiel lors d'une exposition prolongée aux BZD suscite une polémique. (PAILLE F., MAHEUT-BOSSER A., 2016)

Le "réflexe iatrogène" en gériatrie est essentiel et l'apparition de troubles cognitifs quelle qu'en soit l'intensité chez une personne âgée, nécessite une enquête rigoureuse concernant les prescriptions et les changements de traitement et de posologies.

**PARTIE II : LES NEUROLEPTIQUES ET  
LES SYNDROMES DEMENTIELS**

## 1. Définition des neuroleptiques

Les neuroleptiques, ou antipsychotiques, sont une classe de médicaments qui comptent de nombreuses molécules. Ils sont utilisés dans le traitement des psychoses.

La définition des neuroleptiques, selon Delay et Deniker, repose sur les cinq critères suivants :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation
- Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques
- Production de symptômes extrapyramidaux et végétatifs
- Effets sous-corticaux prédominants (FRANCK N., THIBAUT F., 2005)

## 2. Indications

Les neuroleptiques sont surtout indiqués en psychiatrie pour soigner les troubles suivants (FRANCK N., THIBAUT F., 2005) :

- Agitation psychotique
- Psychoses aiguës, bouffées délirantes
- Délire chroniques, avec ou sans hallucinations
- Traitement symptomatique de l'anxiété
- Troubles du sommeil

## 3. Classifications

Il existe de multiples types de classification pour les neuroleptiques. Nous retiendrons les 3 classifications suivantes (BIANCI V., EL ANBASSI S.,2012) :

- la classification chimique (qui constitue la classification historique) et qui permet de classer les neuroleptiques en fonction de leur structure chimique,
- la classification clinique qui permet de classer les neuroleptiques par leur effet thérapeutique dominant.
- la classification entre neuroleptiques de 1<sup>ère</sup> génération (neuroleptiques classiques) et de 2<sup>ème</sup> génération (neuroleptiques atypiques)

Le tableau suivant présente les neuroleptiques existant selon leur classification chimique.

Tableau VII : Classification chimique des neuroleptiques (LE JEUNNE C., VTIAL DURAND D.,2018)

<b><u>Dérivés chimiques</u></b>	<b><u>DCI</u></b>	<b><u>Nom commercial</u></b>
<b>Phénothiazines aliphatique et pipéridinées</b>	Chlorpromazine	<b>Largactil®</b>
	Lévomépromazine	<b>Nozinan®</b>
	Cyaménazine	<b>Tercian®</b>
	Pipothiazine	<b>Piportil®</b>
	Propériciazine	<b>Neuleptil®</b>
<b>Phénothiazine pipérazinées</b>	Fluphénazine	<b>Modecate®</b>
<b>Butyrophénones</b>	Halopéridol	<b>Haldol®</b>
	Dropéridol	<b>Droleptan®</b>
	Pipampérone	<b>Dipipéron®</b>
<b>Thioxanthènes</b>	Flupenthixol	<b>Fluanxol®</b>
	Clopanthixol	<b>Clopixel®</b>
<b>Dérivés de la diphénylbutylpipéridine</b>	Pimozide	<b>Orap®</b>
	Penfluridol	<b>Semap®, Acemap®</b>
<b>Benzamides substitués</b>	Sulpiride	<b>Dogmatil®</b>
	Amisulpiride	<b>Solian®</b>
	Tiapride	<b>Tiapridal®</b>
	Sultopride	<b>Sultopride®</b>
<b>Benzisoxazoles</b>	Rispéridone	<b>Risperdal®</b>
<b>Dibenzo-oxazépines</b>	Loxapine	<b>Loxapac®, Adasuve®</b>
<b>Dibenzodiazépines</b>	Olanzapine	<b>Zyprexa®, Zalasta®, Onezyp®</b>
	Quétiapine	<b>Xéroquel®</b>
	Clozapine	<b>Leponex®</b>
<b>Dérivé de la quinolinone</b>	Aripiprazole	<b>Abilify®</b>

## 4. Pharmacologie

Les neuroleptiques agissent sur de nombreux systèmes de neurotransmission au niveau cérébral mais leur mécanisme d'action reste à ce jour mal connu du fait des nombreuses régulations existantes entre les systèmes de neurotransmission.

### 4.1. Système dopaminergique

Les neuroleptiques ont un effet anti-dopaminergique D2 (effet anti-psychotique), agissant sur deux voies d'action : la voie centrale et la voie périphérique. Le tableau suivant résume les différentes actions sur ce système dopaminergique

Tableau VIII : Action des NL sur le système dopaminergique (BIANCI V., EL ANBASSI S., 2012)

	<b><u>Systèmes</u></b>	<b><u>Effets</u></b>	<b><u>Actions</u></b>
<b>Action centrale</b>	Système mésocortical	Effet anti-déficitaire	- Cognition - Pensée
	Système mésolimbique	Effet anti-productif	- Humeur - Émotions
	Système nigrostriatal	Effet extra-pyramidaux	- Motricité
	Système tubéro-fundibulaire hypothalamo-hypophysaire	---	- Libération de prolactine et thermorégulation
<b>Action périphérique</b>	Centre du vomissement	---	- Antiémétique

Cette voie dopaminergique est la voie majeure de l'action des neuroleptiques, celle qui est responsable de leur effet anti-psychotique.

## 4.2. Autres systèmes

Les autres systèmes sont dits « secondaires » mais il est important de les connaître car ils sont impliqués dans l'apparition des effets indésirables. Le tableau suivant rassemble l'ensemble de ces systèmes et les effets des neuroleptiques dessus.

Tableau IX : Action des NL sur les systèmes secondaires (BIANCI V., EL ANBASSI S., 2012)

<u>Systèmes</u>	<u>Effets</u>	<u>Actions</u>
<b>Système noradrénergique</b>	Effet alpha-bloquant	<u>Centrale</u> : sédation
		<u>Périphérique</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypotension artérielle</li> <li>- Tachycardie réflexe</li> <li>- Vertige</li> <li>- Trouble de l'érection</li> </ul>
<b>Système cholinergique</b>	Effet anti-muscarinique M <sub>1</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Xérostomie</li> <li>- Constipation</li> <li>- Trouble de l'accommodation</li> <li>- Risque de glaucome avec fermeture d'angle</li> <li>- Risque d'anurie</li> <li>- Dysurie en cas d'adénome prostatique</li> <li>- Trouble de la mémoire</li> <li>- Sédation</li> <li>- Rétention urinaire</li> </ul>
<b>Système histaminergique</b>	Effet anti-H <sub>1</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sédation</li> <li>- Augmentation de l'appétit</li> <li>- Prise de poids</li> </ul>
<b>Système GABAergique</b>		Diminution du seuil épileptogène

### 4.3. Cas particulier des neuroleptiques atypiques

Les neuroleptiques atypiques agissent de façon différente des neuroleptiques classiques.

Comme les autres neuroleptiques, ils ont une action sur le système dopaminergique, mais uniquement au niveau de la voie mésolimbique responsable des effets anti-productifs. Ils agissent également sur le système sérotoninergique avec un effet anti-5HT<sub>2A</sub> des neurones dopaminergiques, ce qui a pour conséquence une augmentation de la libération de dopamine, d'où un effet anti-déficitaire.

Enfin, on observe une diminution des effets extra-pyramidaux car :

- Action plus spécifique mésocorticale et mésolimbique à faible dose
- Action anti-5HT<sub>2</sub> pré-synaptique qui lève l'inhibition sérotoninergique sur les voies nigrostriées et freine le fonctionnement dopaminergique, d'où une diminution du syndrome extrapyramidal (BIANCI V., EL ANBASSI S.,2012)

## 5. Effets indésirables

Comme nous l'avons vu, les neuroleptiques ont des effets pharmacologiques nombreux et importants. Il est donc normal d'avoir un nombre d'effets indésirables équivalent. Cependant, ces effets diffèrent au niveau de la fréquence et de l'intensité selon les molécules utilisées : on observe plus d'effets indésirables avec les neuroleptiques classiques qu'avec les neuroleptiques atypiques. (WOLF M., 2011)

### 5.1. Effets neurologiques

Les effets indésirables neurologiques sont le reflet des effets extrapyramidaux qui sont plus importants dans les neuroleptiques de 1<sup>ère</sup> génération comme, par exemple, l'halopéridol (Haldol®). Ils se traduisent par les symptômes suivants :

- Dyskinésies aiguës : mouvements des globes oculaires, de la langue, de la bouche....
- Syndrome parkinsonien : hypertonie, syndrome akinétique, tremblements
- Syndromes hyperkinétiques : impatience, akathisie, tasinésie
- Dyskinésies tardives qui peuvent perdurer même après l'arrêt d'un traitement

Il est possible de limiter ces effets avec un traitement correcteur de type anticholinergique central (Artane®) mais, comme nous l'avons vu précédemment, ce type de médicament peut avoir des effets négatifs sur la cognition et n'est pas donc pas conseillé dans le cas de démence de type Alzheimer.

On peut également noter l'apparition de crises d'épilepsie pendant la prise de neuroleptiques, due à l'abaissement du seuil épiléptogène. (WOLF M., 2011)

## **5.2. Effets psychiques**

Du fait de leurs effets alpha-1 centraux et anti-H1, les neuroleptiques peuvent induire une somnolence diurne. On note également qu'une indifférence affective peut se mettre en place avec anxiété et trouble du sommeil, pouvant aller jusqu'à un état dépressif : la mise en place d'un traitement antidépresseur peut être discuté. (WOLF M., 2011)

## **5.3. Effets métaboliques et endocriniens**

L'effet anti-H1 peut induire une prise de poids, des hyperglycémies ainsi que des hyperlipidémies (surtout avec les neuroleptiques atypiques), d'où la nécessité de mettre en place des mesures hygiéno-diététiques appropriées chez les sujets recevant un traitement neuroleptique.

On note également une perturbation au niveau des cycles ovariens, des dysménorrhées et des galactorrhées ainsi que des troubles sexuels comme l'impuissance et la frigidité. Les effets anti-D2 tubéro-infundibulaires des neuroleptiques induisent des gynécomasties.

## **5.4. Effets neuro-végétatifs**

Les neuroleptiques agissent sur le système sympathique via leur action anti alpha-1, en induisant des hypotensions orthostatiques et des tachycardies réflexes. Les effets anti-M1 (atropiniques) sont responsables de troubles au niveau du système parasympathique en induisant des sècheresses buccales, de la constipation, des rétentions urinaires et des troubles prostatiques ainsi que des troubles de l'accommodation et des mydriases. (WOLF M., 2011)

## 5.5. Effets cardio-vasculaires

Les neuroleptiques sont susceptibles d'allonger l'intervalle QT et d'entraîner des torsades de pointe potentiellement létales : il s'agit d'un trouble du rythme cardiaque pouvant dégénérer en fibrillation ventriculaire aboutissant à un arrêt cardio-circulatoire et à une mort subite s'il n'est pas pris en charge rapidement. D'autres facteurs peuvent favoriser les torsades de pointe comme l'hypokaliémie et la bradycardie. Un ECG est donc nécessaire avant toute prescription de neuroleptiques. Le tableau suivant liste les principaux médicaments torsadogènes. (AFSSAPS, 2010)

**Tableau X : Liste des principaux médicaments torsadogènes (LE JEUNNE C., VTIAL DURAND D., 2018)**

Médicaments hypokaliémiants	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diurétiques hypokaliémiants</li> <li>- Laxatifs stimulants</li> <li>- Corticoïdes</li> <li>- Amphotéricine B</li> </ul>
Antiarythmiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Classe Ia : Disopyramide, Hydroquinidine, Qunidine</li> <li>- Classe Ic : Cibenzoline, Propafénone, Flécaïnide</li> <li>- Classe III : Amiodarone, Sotalol</li> </ul>
Antihistaminiques H1	Tous les antihistaminiques H1 sont déconseillés
Médicaments anti-infectieux	Amatadine, Cloroquine, Cortrimaxazole, Erythromycine, Halofantrine, Kétoconazole, Itracinazole, Mefloquine, Miconazole, Moxiflaxacine, Pantamidine, Qunine
Neuroleptiques	Amisulpride, Apomorphine, Clorpromazine, Clozapine, Cyamémazine, Dropéridol, Fluphénazine, Flupentixol, Halopéridol, Lévomépromazine, Loxapine, Olanzapine, Penfluridol, Pimozide, Pipampérone, Pipotiazine, Propériciazine, Risperidone, Sertindol, Sulpiride, Sultopride, Tiapride
Médicaments divers	Antidépresseurs imipriminiques, Citalopram, Maprotilinen Méthadone, Lithium, Torémifène, Trioxyde d'arsenic, Vincamine, Inhibiteurs de la thyrosine kinase

## 5.6. Syndrome malin des neuroleptiques

Il s'agit d'un effet indésirable rare mais grave qui met en jeu le pronostic vital. Il concerne 0,01 à 0,02% des patients traités par antipsychotiques de deuxième génération et 1 à 3% des personnes prenant des neuroleptiques de première génération. Il se caractérise par les symptômes suivants :

- Altération des fonction cognitives : confusion, délire, vertiges, convulsions, coma
- Fièvre : température corporelle supérieur à 38,5°C
- Instabilité du système nerveux autonome : fluctuation de la pression artérielle, tachycardie, tachypnée, incontinence, hypertension artérielle
- Rigidité musculaire : élévation des CPK, syndrome extrapyramidal, trismus, rhabdomyolyse, chorée, opisthotonos

Ce syndrome peut conduire au décès dans 50% des cas en l'absence de prise en charge. (PILLON F., 2016)

## 5.7. Autres effets indésirables

On observe des effets indésirables moins fréquents comme des troubles cutanés avec sécheresse et photosensibilisation (principalement avec les phénothiazines) et des troubles hématologiques comme des leucopénies (principalement avec les neuroleptiques atypiques) pouvant aller jusqu'à l'agranulocytose (traitement par clozapine). (GARNIER M., LIORCA P.M., 2015)

## 6. Interactions médicamenteuses

La seule CI d'association avec les neuroleptiques sont les médicaments dopaminergiques non anti-Parkinsoniens, comme la cabergoline (Dostinex®) et la quinagolide (Norprolax®) qui sont des antagonistes d'action aux neuroleptiques.

Parmi les associations déconseillées, on retrouve les médicaments suivants :

- L-DOPA, antiparkinsoniens dopaminergiques : antagonistes d'action et peuvent donner des troubles psychotiques
- Médicaments torsadogènes : susceptibles de donner des torsades de pointe

- Lithium : qui peut provoquer des syndromes confusionnels, hypertonie, hyper-réflexivité et parfois augmentation de la lithiémie avec risque de surdosage

Parmi les précautions d'emplois, on retrouve les médicaments suivants :

- Médicaments abaissant le seuil épileptogène
- Médicaments anti-hypertenseurs : majorent l'hypotension avec risque d'hypotension orthostatique et tachycardie réflexe
- Médicaments dépresseurs du système nerveux central : augmentent l'effet dépresseur central
- Médicaments anticholinergiques : augmentation des effets indésirables de type atropinique
- Sulfamides hypoglycémiantes : risque de déséquilibre hypoglycémiant par diminution de la libération d'insuline (avec Chlorpromazine) (BIANCI V., EL ANBASSI S., 2012) (ANSM, 2018)

## 7. Suivi d'un traitement par neuroleptiques

### 7.1. Avant la mise en place du traitement

Toute prescription de neuroleptiques chez le patient dément, et plus généralement la prescription de psychotropes chez le sujet âgé, demande de répondre à certaines règles. Il y a peu d'études contrôlées dans ce domaine. Les indications dans ces recommandations reposent sur un accord professionnel et sont le plus souvent hors AMM.

La HAS a regroupé ces règles parmi les points suivants :

- recourir à un psychotrope seulement si les troubles du comportement persistent après contrôle de leurs causes secondaires (environnementales ou somatiques associées) et quand les techniques de soins ou interventions non médicamenteuses sont inefficaces ;
- revoir les prescriptions régulières et considérer les prises continues ou itératives comme potentiellement inutiles ou nocives ;
- documenter les cibles symptomatiques choisies et les impacts attendus avant d'instaurer le traitement ;
- choisir un produit en fonction des symptômes cibles, du risque d'effets secondaires ;
- privilégier la monothérapie ;
- démarrer à de petites doses, en augmentant prudemment par paliers, et maintenir le traitement à la dose efficace la mieux tolérée ;

- prescrire pour la plus courte durée possible, à l'exception des antidépresseurs (prescrire selon les recommandations de traitement des épisodes dépressifs caractérisés) ;
- choisir la forme galénique en fonction de l'acceptabilité du patient. La voie d'administration privilégiée doit être per os. Le recours à une forme injectable ne peut être fait qu'en cas de nécessité de traitement urgent d'un trouble et d'un risque majeur immédiat pour la sécurité, lorsque la voie per os n'est pas possible et lorsque la voie parentérale a été démontrée plus rapidement efficace ;
- réévaluer fréquemment les signes car les fluctuations sont caractéristiques des troubles du comportement.
- une évaluation au début et à la fin prévue du traitement peut conduire à mal apprécier les troubles comportementaux ;
- ne modifier si possible qu'un seul traitement à la fois, si de nombreux produits sont utilisés et se révèlent non efficaces ;
- apprendre au patient et à la famille à repérer les effets positifs et indésirables du traitement. (HAS 2009)

Concernant de façon plus spécifique les neuroleptiques, il est important, avant toute mise en place d'un traitement, de rechercher des facteurs de risque pour éviter la survenue des effets indésirables évoqués dans la partie précédente : recherche de troubles métaboliques préexistants et de facteurs de risque cardio-métaboliques... Il est donc nécessaire d'interroger le patient sur ses antécédents médicaux ainsi que ceux de son entourage (HTA, diabète, dyslipidémie, décès précoce d'origine cardio-vasculaire), sur ses traitements chroniques qui ont un lien avec des syndromes métaboliques, sur son hygiène de vie (activité physique, alimentation, consommation d'alcool, de stupéfiants, de tabac). On pratiquera également une série de bilans biologiques, cliniques et para-cliniques : HCG, pesée, IMC, mesure du périmètre ombilical, de la pression artérielle, de dosage à jeun du cholestérol (LDL, HDL, total), des triglycérides et de la glycémie. (TEBEKA S., G. AIRAGNES G., LIMOSIN F., 2017)

## 7.2. Pendant le traitement

Durant le traitement par neuroleptique, la stratégie de la surveillance dépend à la fois des facteurs de risque retrouvés avant l'instauration du traitement, des signes cliniques apparaissant pendant le traitement et du médicament neuroleptique instauré. (TEBEKA S., G. AIRAGNES G., LIMOSIN F., 2017)

Ces différentes étapes de surveillance par le praticien se résument dans le tableau suivant.

**Tableau XI : Examens de contrôle au cours d'un traitement par neuroleptique (TEBEKA S., G. AIRAGNES G., LIMOSIN F., 2017)**

	<b>T0</b>	<b>M1</b>	<b>M3</b>	<b>Trimestriellement</b>	<b>Annuellement</b>	<b>Tous les 5 ans</b>
<b>ECG</b>	X	X			X	
<b>Poids et IMC</b>	X	X	X	X		
<b>Périmètre ombilical</b>	X					
<b>Glycémie à jeun</b>	X		X		X	
<b>Bilan lipidique</b>	X		X			X
<b>Pression artérielle</b>	X		X		X	

T0 : avant le traitement

M1 : 1 mois après le début du traitement

M3 : 3 mois après le début du traitement

## 8. Iatrogénie des neuroleptiques et syndromes démentiels

L'OMS a la définition suivante concernant la iatrogénie médicamenteuse :

**« Toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement »**

La iatrogénie médicamenteuse est responsable de plus de 7500 décès par an et représente 20% des hospitalisations des personnes âgées de 65 ans et plus. (A. Hiance-Delahaye et coll NPG, 2015)

Comme vu précédemment, les neuroleptiques sont indiqués dans le cas des psychoses, des agitations chroniques...mais n'ont pas d'indication dans les troubles associés des maladies démentiels. En France, seule la rispéridone (Risperdal®, RisperdalOro®) possède une AMM qui est la suivante :

« RISPERDAL/RISPERDALORO est indiqué dans le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient ou les autres. » (HAS, 2013, 2014)

La place des neuroleptiques est déconseillée dans la MA, en raison de leur caractère peu adapté au contexte et à l'origine du trouble ainsi qu'à leur faible efficacité et aux nombres importants d'effets indésirables.

Parmi les effets indésirables, on retrouve les suivants :

- Sédation diurne excessive, ce qui perturbe la qualité de vie au quotidien
- Confusion
- Trouble de la marche avec risque de chutes
- Survenue d'accidents vasculaires cérébraux
- Augmentation des décès

Enfin, il a été constaté qu'il existe un risque de mort subite d'origine cardiaque dans l'utilisation de neuroleptiques classiques ou atypiques. Cet effet est dose-dépendant (voir figure suivante).

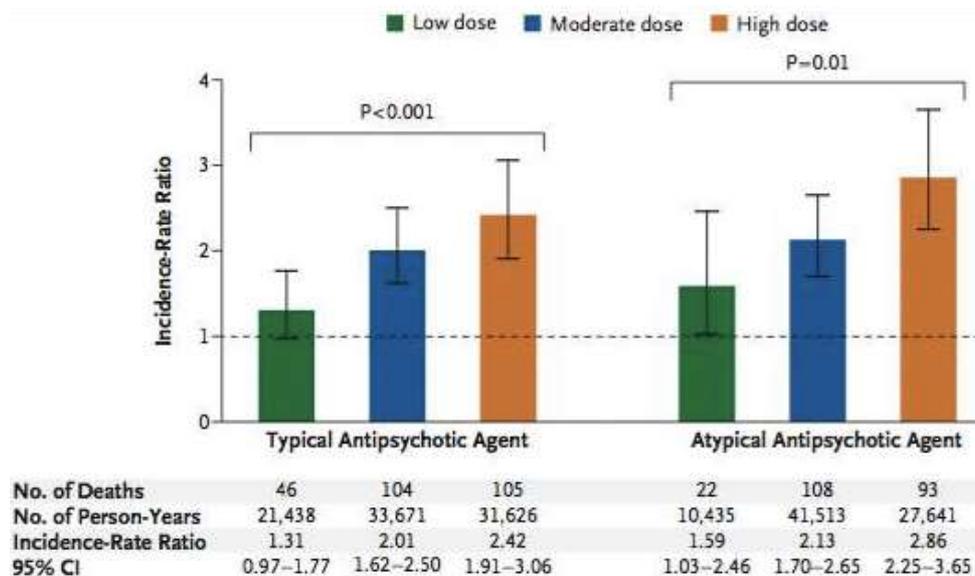


Figure 8 : Relation dose-dépendance de mort subite cardiaque dans l'utilisation des neuroleptiques (NEJM, 2015)

De plus, ces traitements concernent surtout le sujet âgé. Celui-ci étant souvent polymédiqué (plus de 5 principes actifs dans son traitement chronique), cela augmente le risque de iatrogénie médicamenteuse, notamment avec les médicaments anti-cholinergiques (voir tableau V), comme les neuroleptiques phénothiaziniques ou encore les antidépresseurs tricycliques, qui aggravent les troubles cognitifs. (Le moniteur des pharmacies, 2018)

Concernant la rispéridone, la Commission de la Transparence de l'HAS a rendu un rapport défavorable, en février 2014, sur le remboursement de cette molécule dans l'indication concernant les troubles du comportements liés à une MA considérant que le service médical rendu (SMR) est « insuffisant au regard de sa faible efficacité dans cette indication et de ses effets indésirables trop importants ». (HAS 2014)

L'usage des neuroleptiques est donc déconseillé et l'HAS préconise de ne les prescrire que dans certaines situations comme « en cas de troubles psychotiques sévères et non contrôlables autrement, après échec des autres mesures non médicamenteuses » et « en cas d'urgence (danger pour le patient lui-même ou pour un autre) ». Dans tous les cas, leur utilisation est soumise à une démarche bien standardisée de la HAS.

Avant toute prescription d'un neuroleptique, il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice-risque en tenant compte :

- De ses effets secondaires neurologiques extra-pyramidaux (akathisie, syndrome parkinsonien, dyskinésies tardives)
- Du risque de chutes, fausses routes alimentaires, sédation excessive, troubles métaboliques, hypotension orthostatique, troubles du rythme, troubles de la conduction cardiaque
- De ses éventuels effets anticholinergiques (risque de troubles cognitifs, de constipation, de rétention urinaire)

En cas de décision de prescription, il est recommandé de suivre les règles ci-dessous :

- Évaluer systématiquement le risque d'évènements cérébro-vasculaires, cardiaques, neurologiques, cognitifs et métaboliques
- Identifier, documenter et quantifier systématiquement les symptômes cibles) corriger
- Choisir le neuroleptique après une analyse individuelle des bénéfices-risques : demi-vie, effet anticholinergique (molécules les plus étudiées du marché : rispéridone et olanzapine)
- Informer systématiquement le patient ou l'aidant sur le rapport bénéfice-risque du traitement
- Utiliser systématiquement la posologie initiale la plus basse possible, de l'ordre du quart des posologies usuelles chez l'adulte jeune, puis l'augmenter progressivement si besoin
- Prescrire le traitement pour une durée limitée
- Réévaluer systématiquement, au moins toutes les semaines, la tolérance physique, neurologique et cognitive et l'efficacité symptomatique
- Arrêter les neuroleptiques dès que l'état clinique le permet ou dès que les autres mesures thérapeutiques sont devenues efficaces

(HAS, 2009)

## **PARTIE III : PROGRAMME AMI ALZHEIMER**

## 1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'incidence du nombre de patients traités par neuroleptiques dans une population atteinte d'une maladie d'Alzheimer. Cet objectif s'inscrit dans le cadre d'un projet plus vaste, initié par l'HAS, qui a pour but de limiter la prescription de psychotropes chez le patient âgé : avoir une prescription raisonnée (d'où la notion d'alerte et de maîtrise) et limiter ainsi les risques iatrogènes.

L'objectif secondaire était l'évaluation des modifications de prescription des neuroleptiques suite aux recommandations de l'HAS publiées en 2012.

C'est dans cette optique que cette évaluation des pratiques professionnelles (EPP) a été réalisée. Elle se définit par la mise en œuvre de méthodes et outils d'amélioration des pratiques professionnelles, dans le cadre d'une démarche individuelle ou collective (HAS, 2012).

L'initiative de cette démarche a été faite par Valérie LAHET, pharmacien responsable du CHOVI, site de Vittel.

## 2. Matériel et méthodes

### 2.1. Description des structures

L'étude a été menée dans 3 structures sanitaires vosgiennes, dans les différentes unités gériatriques de ces structures : SSR (Soins de suite et de réadaptation), USLD (unité de soins de longue durée), EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes), unité Alzheimer

Le tableau suivant montre la répartition des unités de soins par structure.

**Tableau XII : Répartition des unités de soins par structure et par nombre de lits**

Centre hospitalier de l'ouest vosgien (CHOVI) Site de Vittel	SSR A	20 lits
	SSR B	20 lits
	SSR Neuro	28 lits
	USLD	30 lits
	EHPAD du Petit Ban	62 lits
Hôpital local de Lamarche	SSR	143 lits
	Unité Alzheimer	
EHPAD de Darney	EHPAD	137 lits

L'évaluation s'est faite sur une année, du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2013.

## 2.2. Population étudiée

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients dont le diagnostic de maladie d'Alzheimer est posé (analyse du dossier médical, signalement par le PMSI...)

ET/OU

- Patients recevant des traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer : Rivastigmine (EXELON®), Donépézil (ARICEPT®), Galantamine (REMINYL®), Mémantine (EBIXA®)

ET/OU

- Patients concernés par l'ALD 15 (il s'agit de l'affection longue durée n°15 applicable aux patients diagnostiqués Alzheimer)

## 2.3. Recueil des données

Un protocole de recueil des données, présenté en annexe 2, a été écrit d'après le document « Outils pour la mesure des indicateurs d'alerte et de maîtrise » Programme AMI-Alzheimer (Janvier 2012, HAS) afin de faciliter le recueil des données. Le recueil s'est effectué en présentiel par un investigateur unique sur les différents sites, par consultation des dossiers patients.

En ce qui concerne la prescription de neuroleptiques, les médicaments retenus étaient ceux listés pour la mesure de l'alerte dans le document de la HAS « AMI des neuroleptiques chez Alzheimer » (voir tableau ci-dessous). Les neuroleptiques cachés (Pimpéran®, Motilium®, Tanganil®, Vastarel®, Vogalène®...) ont été exclus de cette liste.

Tableau XIII: Liste des neuroleptiques pour la mesure de l'alerte (HAS, 2012)

LISTE DES NEUROLEPTIQUES/ANTIPSYCHOTIQUES POUR LA MESURE DE L'ALERTE (mise à jour décembre 2011)

Spécialité commerciale	DCI	ATC	Spécialité commerciale	DCI	ATC	Spécialité commerciale	DCI	ATC
<b>Phénothiazines</b>			Haldol®, Génériques	halopéridol	N05AD01	<b>Thioxanthènes</b>		
Largactil®	chlorpromazine	N05AA01	Semap®	penfluridol	N05AG03	Clopixol®	zuclopenthixol	N05AF05
Melleril®	thioridazine	N05AC02	<b>Benzamides</b>			Fluanxol®	flupentixol	N05AF01
Moditen®, Modecate®	fluphénazine	N05AB02	Soian®, Génériques	amisulpride	N05AL05	<b>Autres antipsychotiques</b>		
Neuleptil®	péliciazine, propéliciazine	N05AC01	Dogmatil®, Samedil®, Aiglonyl®, Génériques	sulpride	N05AL01	Zyprexa®, Arkolamy®, Bloonis®, Olantha®, Orolanpha®, Crozapinol®, Zapinol®, Zolactac®, Zypathara®, Génériques	olanzapine	N05AH3
Nozinan®	lévomépromazine	N05AA02	Barnetil®, Génériques	sultopride	N05AL02	Abilify®	ariprazole	N05AX12
Piportil®	pipofazine	N05AC04	Tiapridal®, Equilium®, Génériques	tiapride	N05AL03	Risperdal®, Bellivon®, Risetan®, Génériques	risperidone	N05AX08
Tercian®	cyamémazine	N05AA06	<b>Diazépines et oxazépines</b>			Crap®	pimozide	N05AG02
Trilifan retard®	perphénazine	N05AB03	Leponev®, Génériques	clozapine	N05AH2	Zeldox®	ziprasidone	N05AE04
<b>Butyrophénones</b>			Loxapac®	loxapine	N05AH1	Prazinil®	caripramine	Z
Dipiperon®	pipampérone	N05AD05	Xeroquel®, Génériques	quetiapine	N05AH4	Xenazine®, Tetmodis®	tetrabenazine	N05AK01
Drolpetan®	dropéridol	N05AD08						

Thionidazine: AMM abrogées - Haldol (halopéridol) 1 mg, Perphénazine, penfluridol : arrêt de la commercialisation - Ziprasidone ATU 2007 Tetrabenazine, ATU 2007

L'ensemble des médecins et pharmaciens de ces unités médicales ont donné leur autorisation pour la réalisation de cette EPP.

## 2.4. Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) et considérées comme significatives au risque de 5 % en bilatéral.

Les variables quantitatives suivaient toutes une loi normale et étaient décrites par leur moyenne associée à leur écart-type (voir Figure 9). L'étude de la normalité a été effectuée au moyen du test de Shapiro-Wilk et de la droite de Henry. Les variables qualitatives ont été présentées en inscrivant les effectifs ainsi que leurs fréquences associées en pourcentages.

Dans le but de comparer les groupes avec et sans traitement neuroleptique, plusieurs tests du khi-deux ont été effectués. Dans le cas où un recours à un test non paramétrique était nécessaire, un test de Fischer était employé. Pour les variables quantitatives décrites par leur moyenne, un test paramétrique de comparaison de moyennes est utilisé.

### 3. Résultats

#### 3.1. Description de la population

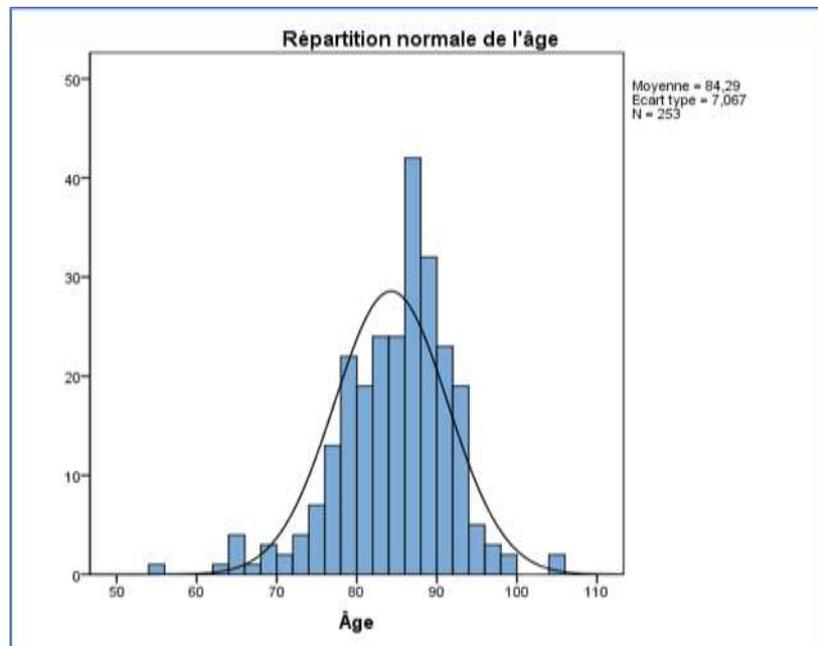


Figure 9 : Nombre de patients Alzheimer en fonction de leur âge

Notre étude sur les différents sites représente une population totale de 253 sujets atteints de MA dont 94 ont un traitement par neuroleptiques. L'âge moyen est de 84,3 ans dont 85,2 ans pour les femmes et 81,8 ans pour les hommes.

Le tableau suivant regroupe l'ensemble des données sur cette population.

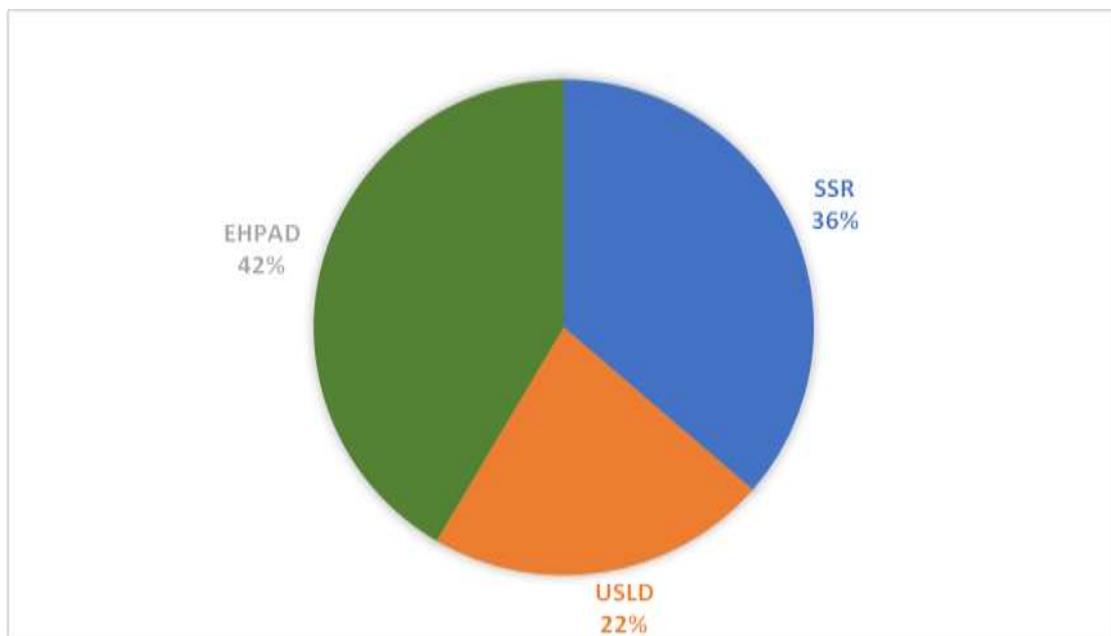
Tableau XIV : Description de la population

	Population (n=253)	Patients avec NL (n=94)	Patients sans NL (n=159)
	Effectifs (pourcentages) Moyenne [écart-type]	Effectifs (pourcentages) Moyenne [écart-type]	Effectifs (pourcentages) Moyenne [écart-type]
<b><u>Sexe</u></b>			
Femmes	175	53 (30,3)	122 (69,7)
Hommes	78	41 (52,6)	37 (47,4)
<b><u>Âge</u></b>	84,3 [83,4 - 85,2]	83,3 [81,8 - 84,8]	84,9 [83,8 - 86,0]
<b><u>Établissement</u></b>			
Darney: EHPAD	33	16 (48,5)	17 (51,5)
Lamarche : EHPAD	31	10 (32,3)	21 (67,7)
Lamarche : SRR	31	8 (25,8)	23 (74,2)
Vittel : Petit Ban	41	11 (26,8)	30 (73,2)
Vittel : SSR A	42	15 (35,7)	27 (64,3)
Vittel : SSR B	38	19 (50,0)	19 (50,0)
Vittel : SSR neuro	12	5 (41,7)	7 (58,3)
Vittel : USLD	25	10 (40,0)	15 (60,0)
<b><u>Clinique</u></b>			
Agitation	63	51 (81,0)	13 (19,0)
Aggressivité	28	24 (85,7)	4 (14,3)
Confusion aiguë	20	5 (25,0)	15 (75,0)
Délire	7	4 (57,1)	3 (42,9)
Hallucinations	11	8 (72,7)	3 (27,3)
Psychose	1	1 (100,0)	0 (0,0)
Autres	123	1 (0,8)	122 (99,2)

Il n'existe pas de différence d'âge entre les patients traités par neuroleptiques et ceux n'en recevant pas.

On peut constater que la proportion de patients atteints d'Alzheimer est à majorité féminine (69% des sujets étudiés) et également que la prescription de neuroleptiques est plus fréquente chez les hommes (52% vs 30%,  $p < 10^{-3}$ )

Les services de Vittel représentent la majorité de la population Alzheimer avec 63% des patients. La population des services de Lamarche représente quant à eux 24% et la population de Darney représente 13%. Ces différences ne sont pas statistiquement significatives, il n'y a donc pas de biais lié au centre étudié.



**Figure 10: Répartition de sujets atteints d'une MA en fonction des types d'établissement**

D'après la figure 10, on remarque que la population de MA est plus importante dans les EHPAD (42%) suivi par les SSR (36%) et par les USLD (22%).

On peut également noter que la prescription de neuroleptiques dans notre population estimée à 37,2% des patients n'est pas plus importante dans les EHPAD (35,2% de patients sous NL).

### 3.2. Les indications de la prescription

Les symptômes à l'origine de prescription de neuroleptiques sont :

- Agitation (54%)
- Agressivité (25%)

Ces symptômes sont moins souvent retrouvés chez la population sans prescription de neuroleptiques (79% vs 21%,  $p < 10^{-3}$  ; 86% vs 14%,  $p < 10^{-3}$ )

Enfin, 75% des patients présentant une confusion aiguë, n'ont pas de prescription de neuroleptiques, ce qui est important pour ne pas aggraver ces symptômes et altérer encore plus les fonctions cognitives.

### 3.3. Description des différentes molécules de neuroleptiques prescrites

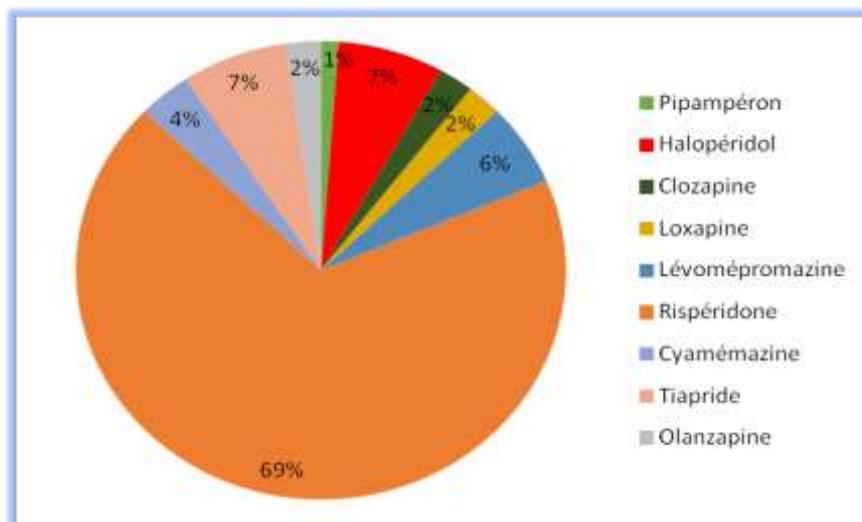


Figure 11: Répartition des différentes molécules de neuroleptiques

Le neuroleptique le plus utilisé est la rispéridone avec une part de 69%, ce qui semble cohérent conformément aux recommandations de la HAS. Les autres neuroleptiques retrouvés dans notre étude sont :

- Halopéridol (7%)
- Tiapride (7%)
- Lévomépromazine (6%)

### 3.4. Description de la population sous neuroleptiques

Tableau XV: Résultats des prescriptions de NL avant réévaluation

<b>Nombre de patients sous NL</b>	n=94
<b>Patients sous mono-thérapie de NL</b>	86 (91,5%)
<b>Patients sous bi-thérapie de NL</b>	8 (8,5%)
<b>Posologie de NL supérieure à l'AMM</b>	3 (3,2%)
<b>Révision de prescription dans les 3 mois</b>	13 (13,9%)

La prescription des neuroleptiques en monothérapie pour traiter les troubles comportementaux est l'option de choix (91,5% des prescriptions). Cependant, 8,5% des prescriptions donnent lieu à des associations de neuroleptiques. L'étude statistique des données ne permet pas de comparer la répartition des symptômes cliniques entre les deux groupes (seuls 8 patients sont concernés par les prescriptions de neuroleptiques en associations).

Les posologies d'utilisation sont le plus souvent des posologies usuelles (96,8% des prescriptions). Les posologies supérieures à celles recommandées dans l'AMM de la spécialité sont exceptionnelles.

### 3.5. Modifications de prescription après réévaluation

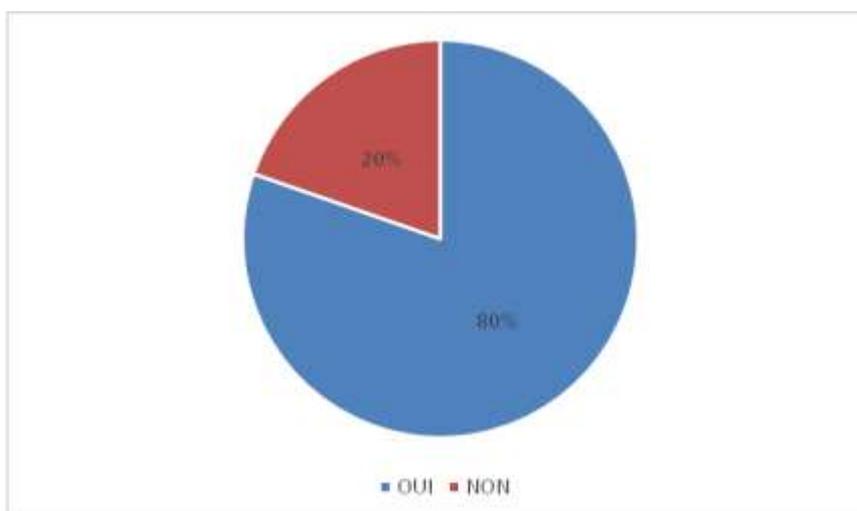


Figure 12 : Arrêt des neuroleptiques dans la réévaluation des 3 mois

**Tableau XVI : Résultats des prescriptions de NL après réévaluation**

<b>Passage en bi-thérapie</b>	2 (15,4%)
<b>Changement de neuroleptique</b>	1 (7,7%)
<b>Augmentation de posologie</b>	10 (76,9%)
<b>Diminution de posologie</b>	0 (0%)
<b>Confirmation de la nouvelle prescription sans autre évaluation ou avis nécessaire</b>	13 (100%)

On observe dans la réévaluation des 3 mois, qu'il y a un arrêt de la prescription de neuroleptiques dans 80% des cas. ce qui traduit tout l'intérêt de cette démarche de réévaluation d'une prescription.

Dans le cas de la poursuite des neuroleptiques, on observe un ajout de neuroleptique, en plus de celui existant, dans 15,4% des cas (passage à une bi-thérapie), un changement de neuroleptiques est observé dans 7,7% des cas et une augmentation de posologie dans 76,9% des cas.

On observe pour la confirmation de la nouvelle prescription qu'elle est toujours « sans autre évaluation ou avis nécessaire » mais cela ne veut pas forcément dire qu'il n'y a pas eu de réflexions en terme de bénéfice-risque. Un manque de traçabilité dans le dossier médical peut également être à l'origine de cette observation.

### **3.6. Alerte et maîtrise de la iatrogénie**

#### **3.6.1. L'alerte**

« L'alerte est une mesure rétrospective qui objective un niveau de risque potentiel mais ne peut être interprétée qu'avec la mesure de maîtrise. Le suivi de la mesure d'alerte contribue à définir les priorités, à suivre l'impact et à analyser des actions pour améliorer la qualité de prise en charge au bénéfice du patient » (HAS, 2012)

L'alerte se définit par la formule suivante :

$$ALERTE = \text{Taux de MA avec prescription de NL} = \frac{\text{Nb de MA avec prescription de NL}}{\text{Nb de MA}}$$

Ici, nous retrouvons une alerte évaluée à **44%** au début de l'année 2013 pour **14%** à la fin de l'année.

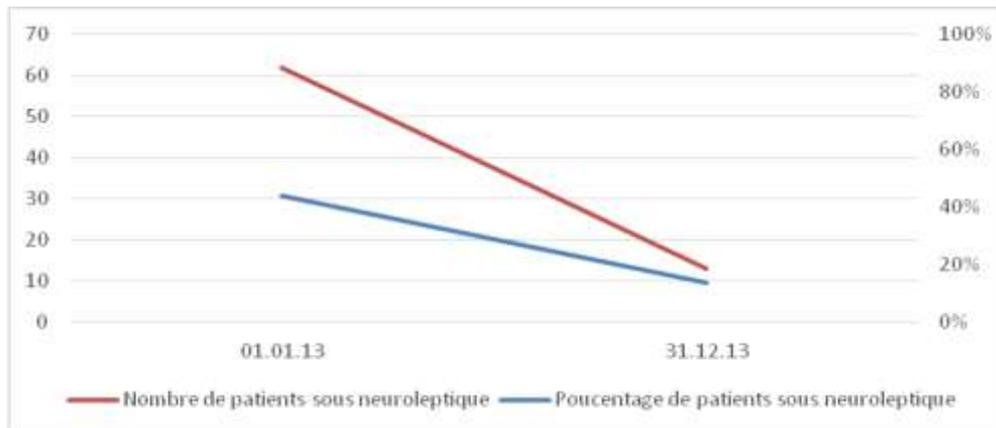


Figure 13 : Évolution des indicateurs d'alerte dans notre étude

### 3.6.2. La maîtrise

« La maîtrise est une mesure dynamique et prospective. Elle traduit la gestion du risque iatrogène. Le suivi de la maîtrise permet d'évaluer l'amélioration de la qualité des pratiques cliniques.

La maîtrise est la confirmation argumentée de la prescription de neuroleptiques par le prescripteur » (HAS, 2012)

La maîtrise se définit selon la formule suivante :

$$MAÎTRISE = \frac{\text{Nb de MA sous NL argumentés}}{\text{Nb de MA sous NL total}}$$

Dans notre étude, on mesure l'indicateur de maîtrise avec le nombre de patients qui sont toujours sous neuroleptiques après la réévaluation des 3 mois en fonction du nombre de patients initial sous neuroleptiques : on obtient alors un indicateur de maîtrise de **21%**.

La HAS ne proposant pas de valeurs référentes pour les indices d'alerte et de maîtrise, nous comparons ces résultats dans la partie suivante en fonction d'autres études réalisées.

## 4. Discussion

### 4.1. Répartition de la population

L'âge médian des patients est de 84 ans, ce qui est en accord avec les différentes études menées sur le sujet (comme PAQUID pour la France ou encore EURODERM pour l'Europe) qui nous montraient que la prévalence de la maladie d'Alzheimer augmente après 80 ans pour être comprise entre 10 à 20%.

Concernant la répartition des sexes dans cette population, on note que les femmes représentent 69% de la population, ce qui est en accord avec la littérature et les études précédemment citées qui indiquent, qu'après 75 ans, les femmes sont deux fois plus touchées que les hommes par cette maladie.

### 4.2. Prescription de neuroleptiques

L'étude montrait que, dans la plupart des cas, le neuroleptique de choix était un NL de 2<sup>ème</sup> génération. La prescription de neuroleptiques de 2<sup>ème</sup> génération permet de limiter un certain nombre d'effets secondaires, notamment les effets extra-pyramidaux, mais il peut survenir d'autres effets comme une prise de poids, une hyperlipidémie et une élévation de la glycémie pouvant aller jusqu'au diabète de type 2, d'où la nécessité d'un contrôle du bilan lipidique et glycémique régulier.

Concernant la rispéridone, la prescription est en accord avec son AMM qui dispose d'une indication pour traiter les troubles liés à une MA. Cependant, cette indication est limitée à 6 semaines, or nous remarquons ici que les durées de prescription de rispéridone (et aussi des autres neuroleptiques) sont beaucoup plus longues que celles recommandées.

Avec l'arrêt de certains traitements par NL, on pourrait craindre une aggravation des troubles du comportement. Une étude récente réalisée dans des hôpitaux parisiens permet de minimiser cette crainte. « Cette étude multicentrique a permis de mettre en évidence que la diminution ou l'arrêt de NL n'était pas associé de manière significative à une

décompensation comportementale à 8 jours ». (HOUENOU N., DURON E., ABBAS R., ROMDHANIE M., 2018)

### 4.3. Comparaisons des indicateurs d'alerte de maîtrise de la iatrogénie

La HAS ne fournissant pas de valeurs référentes pour les indicateurs d'alerte et de maîtrise, nous allons nous appuyer sur 3 études « AMI Alzheimer » réalisées sur les sites suivants :

- Étude 1 : menée à l'USLD du centre hospitalier de Chaumont-en-Vexin (2013)
- Étude 2 : menée par la fédération régionale des réseaux gérontologiques PACA, qui contient 8 centres hospitaliers (2015)
- Étude 3 : menée sur un EHPAD du Valenciennois (2014)

Concernant l'indice d'alerte, nous retrouvons les résultats dans le tableau suivant.

**Tableau XVII: Comparaisons des indices d'alerte**

<u>Etudes</u>	<u>Début de l'étude</u>	<u>Fin de l'étude</u>
Notre étude	44%	14%
Etude 1	40%	25%
Etude 2	-	11%
Etude 3	23%	16%

Nous remarquons que, par rapport aux autres études, notre taux d'alerte final est dans la moyenne, voir même bas. On peut également noter une baisse importante de la prescription de neuroleptiques au cours de l'année 2013. sans doute favorisée par la campagne menée par la HAS de sensibilisation du corps médical. Par ailleurs, la HAS a lancé, début 2012, le programme « AMI Alzheimer » qui a donné les outils pour réaliser ces études. Ce programme a permis de mettre en lumière les mauvaises utilisations des neuroleptiques dans les syndromes démentiels; et a sans doute participé à la sensibilisation des médecins aux risques inhérents à la prescription de psychotropes chez les patients en perte d'autonomie psychique.

Concernant l'indice de maîtrise, nous retrouvons les résultats dans le tableau suivant.

**Tableau XVIII: Comparaisons des indices de maîtrise**

<b><u>Etudes</u></b>	<b><u>Indices de maîtrise</u></b>
Notre étude	21%
Etude 1	86%
Etude 2	-
Etude 3	78%

Comme nous pouvons le voir, notre indice de maîtrise est très bas par rapport à d'autres études. Nous pouvons corrélérer ce résultat avec les recommandations de l'HAS sorties l'année précédente. Il serait intéressant de comparer cet indice de maîtrise avec ceux des années suivantes pour voir si celui-ci augmente et indiquerait donc une meilleure utilisation des neuroleptiques dans les syndromes démentiels.

Cependant il faut émettre une réserve sur la maîtrise : le calcul de l'indice est sujet à plusieurs interprétations selon les différentes études. En effet, la maîtrise étant le reflet d'une confirmation argumentée de prescription de NL, nous avons choisi d'utiliser les données suivantes : maintien de la thérapeutique NL après 3 mois. La réévaluation de ce traitement devrait faire l'objet d'une RCP. Cependant, la traçabilité de cette réévaluation est parfois mal inscrite dans les dossiers des patients, ce qui pourrait être à l'origine de faux négatifs dans notre enquête.

#### 4.4. Intérêts et limites de l'étude

Notre étude a permis également de mettre en évidence l'impact important des recommandations de la HAS en 2011 et l'intérêt du programme AMI-Alzheimer en 2012 (44% de patients MA sous neuroleptiques en début d'année, nous nous retrouvons avec seulement 14% en fin d'année 2013).

Ceci montre bien qu'il y a un changement dans les habitudes de prescriptions : il y a une volonté de ne pas répondre systématiquement à une plainte par un traitement symptomatique (pouvant être source d'évènements iatrogènes) et d'avoir une préférence pour une approche non-médicamenteuse. La création récente d'un espace Snoezelen sur le site de Vittel démontre la détermination des soignants à privilégier les approches non médicamenteuses.

Notre étude possède également des limites et ne précise pas certaines informations . Les critères décisionnels d'arrêt des neuroleptiques ne sont pas précisés pour 80% des patients de notre étude. Il serait intéressant de s'assurer que la suspension des NL chez ces patients s'est prolongée et n'a pas été suivie par la réapparition des manifestations cliniques à l'origine de la prescription initiale. L'étude ne permet pas d'évaluer les effets indésirables découlant de la prescription de NL, ni de recenser les causes d'arrêt (observance, effets indésirables...)

Il serait intéressant de renouveler régulièrement cette EPP pour de multiples raisons : son caractère pédagogique est indéniable comme le montrent nos résultats. Il a permis également de renforcer les liens médecin-pharmacien dans un objectif commun d'amélioration de la qualité des soins et traduit la complémentarité des deux disciplines médicales et pharmaceutiques. La conciliation médicamenteuse qui tend à se développer dans le cadre hospitalier mais également à l'officine est un autre exemple de complémentarité de compétences au bénéfice du patient

La présence du pharmacien clinicien est indispensable. Après conciliation médicamenteuse, il a le rôle d'accompagner le médecin gériatre dans le bilan du traitement du patient : il permet de facilement détecter les problèmes liés aux neuroleptiques, notamment les interactions médicamenteuses, les interactions neuroleptiques/syndromes démentiels et les prescriptions sous-optimales (sur-traitement, sous-traitement et traitement inadapté). Cette conciliation est destinée à se renforcer dans les années à venir avec notamment l'arrivée du DMP (dossier médical partagé) qui permet de «favoriser la prévention, la coordination, la qualité et la continuité des soins » (LEGRAIN S., BONNET-ZAMPONI, 2015) (AMELI, 2018)

## CONCLUSION

Les résultats de notre enquête sont en accord avec les résultats de l'HAS et des autres enquêtes citées. On peut noter la nette diminution de l'indice d'alerte qui illustre la tendance à la diminution de la consommation de neuroleptiques dans les maladies à syndrome démentiel et, dans une moindre mesure, la diminution de la polymédication chez le sujet âgé. En effet, la polymédication, notamment la consommation de psychotropes, reste une source d'effets indésirables qui peut nuire à la bonne santé du patient.

C'est dans cette optique de santé publique que, dans la continuité des entretiens pharmaceutiques et de la conciliation médicamenteuse, le bilan partagé de médication a été mis en place par arrêté du 16 mars 2018. Il permet de créer un lien entre le patient âgé, le pharmacien d'officine et le médecin traitant qui a les objectifs suivants : lutter contre la iatrogénie, répondre aux interrogations des patients sur leurs pathologies et leur traitements et favoriser l'observance. Tout ceci nous conforte dans l'idée que le pharmacien reste un acteur majeur de santé publique.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1) Actualités pharmaceutiques, les médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie, 2011
- 2) AFSSAPS, Suivi cardio-métaboliques des patients traités par antipsychotiques, 2010
- 3) ALIBAUD R. Conciliation médicamenteuse et non médicamenteuse avec processus du parcours patient en consultation douleur chronique. 2016
- 4) AMELI, le DMP (dossier médical partagé), 2018
- 5) ANSM, interactions médicamenteuses : index des classes pharmaco-thérapeutiques, 2018
- 6) ANSM, interactions médicamenteuses de neuroleptiques : modification de libellé, 2001, consulté le 23/05/18 (<https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Interactions-médicamenteuses-des-neuroleptiques-modification-de-libellé>)
- 7) Alzheimer's Association Report, Alzheimer's disease facts and figures, 2018
- 8) BELMIN J., la maladie d'Alzheimer : tout ce que vous avez toujours voulu savoir, 2018
- 9) BARTOIS G., la qualité des prescriptions des correcteurs anticholinergiques associées aux antipsychotiques, thèse de docteur en pharmacie, 2012
- 10) BLANC A., le moniteur des pharmacies : pharmacologie chez le sujet âgé, 2018
- 11) BIANCI V., EL ANBASSI S., prépa-pharma médicaments, 2012
- 12) BREFEL-COURBON C. Médicaments et cognition chez le sujet âgé, *Thérapie* 2015 Novembre-Décembre; 70 (6): 523–526)
- 13) CHARPEAUX T., SAMALIN L., LIORCA P., la revue du praticien : qu'apportent les nouveaux antipsychotiques ?, 2010
- 14) DEBERLY M., guide des médicaments d'office, 2018
- 15) DELEAUN N., FERARD C., suivis métaboliques des patients traités par antipsychotiques, AFSSAPS, 2010
- 16) DRUNA O., HOUENOU-QUENUM N., ROMDHANI M., la revue du praticien : troubles du comportement du sujet âgé, 2017
- 17) DUYCKAERTS C., PANCHAK M., DELATOUR B., POTIER M.-C., Neuropathologie et moléculaire de la maladie d'Alzheimer, 2009

- 18) FRANCK N., THIBAUT F., Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques, EMC-psychiatrie, 2005
- 19) GARNIER M. LIORCA P., la revue du praticien : prescription et surveillance des psychotropes, 2015
- 20) GASSER A.-I., SALAMIN V., ZUMBACH S., dépression de la personne âgée ou maladie d'Alzheimer prodromique: quels outils pour le diagnostic différentiel ? l'encephale 44, 2018,52-58
- 21) GAUTHIER Y., le moniteur des pharmacies : médicaments Alzheimer : déremboursés le 1<sup>er</sup> aout 2018, 2018
- 22) GUILLEMAUD C., GREFFARD S., VERNY M., la revue du praticien, la maladie d'Alzheimer, 2012
- 23) HAS, actes et prestations ALD maladie d'Alzheimer et autres démences, 2012
- 24) HAS, comment mettre en oeuvre le programme AMI-Alzheimer ? , 2012
- 25) HAS, commission de transparence des médicaments de la maladie d'Alzheimer, 2011
- 26) HAS, guide médecin – affection longue durée : maladie d'Alzheimer et autre démences, 2009
- 27) HAS, guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou une maladie apparentée, 2012
- 28) HAS, maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge, 2018
- 29) HAS, prescription des psychotropes chez le Sujet Agé (Psycho 2A) – programme pilote, 2013
- 30) HAS, prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnies en médecine générale, 2006
- 31) HAS, programme Pilote « Neuroleptiques & Alzheimer », 2010
- 32) HAS, recommandations de bonne pratique : confusion aiguë chez la personne âgée, prise en charge initial de l'agitation, 2013
- 33) HAS, synthèse d'avis de la commission de la transparence sur Risperdal et Risperdaloro, 2014
- 34) HIANCE-DELAHAYE, TEILLET L., LECHOWSKY L., AQUINO J.-P., HARBOUN M., iatrogénie médicamenteuse, sujet âgé et lien ville-hôpital : enquête sur la transmission médicale hospitalière à la médecine générale, 2015

- 35) HOUENOU N., DURON E., ABBAS R., ROMDHANIE M., KOSKAS P., PEYNEAU C., GALLERON S., GASNI M., MOUYAL D., DRUNAT O., impact des neuroleptiques sur les troubles du comportement en gériatrie 2018
- 36) INSERM, maladie d'Alzheimer : enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux, 2012
- 37) LAROCHE M.L., CHARMES J.P., MERIE L., Potentially inappropriate medications in the elderly : a French consensus panel list, European Journal of Clinical Pharmacology 2007;63:725-31
- 38) LASCOMBLEZ L., MAHIEUX-LAURENT F., les démences du sujet âgé, 2003
- 39) LE JEUNNE C., VITAL DURAND D., Dorrosz : guide pratique des médicaments, 2018, p 1634-1641
- 40) LEBON V., DUYCKAERTS C., physiopathologie dans la maladie d'Alzheimer, EMC volume 9, N°2, 2014
- 41) LEGRAIN S., BONNET-ZAMPONI, PMSA diagnostic, 2015
- 42) MAITRE M., KLEIN C., MENSAH-NYAGAN A.G, Mécanismes, facteurs de risque et stratégies thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer NPG Neurologie - Psychiatrie-Gériatrie, 2017, p 352-364
- 43) MENARD J., la revue du praticien, monographie : maladie d'Alzheimer, 2011
- 44) MONDON K., BEAUFILS E., HOMMET C., la revue du praticien, troubles cognitifs du sujet âgé, 2015
- 45) NEJM (The New England Journal of Medicine) n° 360, p 225-235, 2009
- 46) PAILLE F., MAHEUT-BOSSER A., benzodiazépines et personnes âgées, NPG, 2016,16, 246-257
- 47) PAULIN M., PASQUIER F., syndrome démentiel : diagnostic et prise en charge, Elsevier Masson, 2010
- 48) PELLERIN J., DELMAIRE P., la revue du praticien, troubles psychiatrique du sujet âgé 2015
- 49) PILLON F., Actualités pharmaceutiques : le syndrome malin des neuroleptiques, n°553, février 2016
- 50) Prescrire, médicaments de la maladie d'Alzheimer : enfin non remboursables en France, 2018
- 51) RICHARD D., la revue du praticien, benzodiazépines : prudence, 2016

- 52) SARAZIN M., LAGARDE J., ROUE-JAGOT C., EMC : la maladie d'Alzheimer, EMC-Psychiatrie vol 14, n°2, 2017
- 53) TEBEKA S., G. Airagnes G., Limosin F., antipsychotiques : quand et comment les prescrire ?, 2017
- 54) WOLF M., les neuroleptiques, modules de pharmacologie clinique DCEM3, 2011

# Annexe 1 : Tests de repérage d'un trouble cognitif en médecine générale (HAS, 2018)



## PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS PRÉSENTANT UN TROUBLE NEUROCOGNITIF ASSOCIÉ À LA MALADIE D'ALZHEIMER OU À UNE MALADIE APPARENTÉE

### 5. Tests de repérage d'un trouble cognitif en médecine générale

L'hypothèse d'un déclin cognitif évolutif est d'abord étayée par une analyse minutieuse de la plainte et du trouble cognitifs (le plus souvent plainte autour de la mémoire) et la recherche de signes en faveur d'un changement durable de comportement ou d'activité. La qualité de l'analyse syndromique effectuée par le médecin généraliste est essentielle pour discuter avec le patient de l'intérêt d'une consultation auprès d'un spécialiste des troubles neurocognitifs ou d'un centre mémoire. Le diagnostic d'un déclin cognitif est avant tout une démarche clinique.

L'interrogatoire et l'entretien avec l'entourage recueillent les informations relatives à son histoire personnelle et familiale, ses antécédents médicaux, les médicaments pris au long cours, son mode de vie, son activité professionnelle. Ils permettent au médecin traitant de contextualiser la plainte et les symptômes et de poser l'hypothèse d'un déclin cognitif durable et évolutif sur des arguments cliniques. L'impression clinique du médecin traitant peut être corroborée par des tests standardisés dits de repérage explorant le déficit cognitif, fonctionnel voire comportemental.

Ces tests sont nombreux ; certains sont protégés par un copyright (MMSE®, Mini-Cog®)<sup>1</sup>. Quel que soit le test utilisé, les consignes d'administration de ces tests doivent être respectées et l'évaluation de la cognition doit être menée à distance de tout épisode aigu (somatique ou psychique) après avoir vérifié l'absence de déficience visuelle ou auditive, ou d'altération de la vigilance (attention au diagnostic par excès au décours d'une hospitalisation). Ces tests nécessitent une maîtrise de la langue française. Le MOCA<sup>5</sup> et le MMSE® explorent plusieurs fonctions cognitives. Le tableau ci-contre fournit une description succincte des tests et de leurs propriétés psychométriques : validation en soins primaires (MG), durée d'administration, utilisation en consultation mémoire (CM) ou outil de suivi des symptômes (suivi)<sup>2</sup>.

Le « *General Practitioner-Cognition* (GP-Cog) » est le test le plus évalué en médecine générale. Il est court et intègre, d'une part, le point de vue de l'entourage sur la sévérité des symptômes et leur évolution, et, d'autre part, la cognition du patient. En France, contrairement à d'autres pays, aucun test de repérage<sup>2</sup> n'est aujourd'hui recommandé en soins primaires<sup>3</sup>.

Si l'hypothèse d'un trouble cognitif est retenue, il est essentiel de compléter l'analyse clinique par une évaluation de l'autonomie fonctionnelle (échelles IADL<sup>4</sup> et ADL<sup>5</sup>), par la recherche de symptômes psycho-comportementaux chez le patient (échelles NPI<sup>6</sup> ou NPI -E<sup>7</sup>) et de prévoir un ou plusieurs entretiens avec l'entourage, en accord avec le patient s'il est en capacité de le donner. Le diagnostic positif d'un trouble cognitif repose sur un faisceau d'arguments : cliniques, cognitifs, fonctionnels, comportementaux, et non sur un seul test.

<sup>1</sup> Ce qui rend *a priori* leur utilisation payante.

<sup>2</sup> Letrillard L, Roubaud C, Lainé X, Ecochard R, Krolak-Salmon P. Evaluation des procédures diagnostiques de la maladie d'Alzheimer: une revue systématique des méta-analyses. *Les cahiers de l'année gériatrique* 2012;3:330-4

<sup>3</sup> Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.

<sup>4</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation\\_maladie\\_d\\_alzheimer\\_et\\_maladies\\_apparentees\\_diagnostic\\_et\\_prsie\\_en\\_charge.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf)

<sup>5</sup> <https://www.masef.com/scores/demenceiadl.htm>

<sup>6</sup> [https://library.unio-sante.fr/00/00/32/00003242-e7a701c7dbcb5584d108dab312fa205c/grille\\_adl.pdf](https://library.unio-sante.fr/00/00/32/00003242-e7a701c7dbcb5584d108dab312fa205c/grille_adl.pdf)

<sup>7</sup> <http://framework.agevillage.com/documents/pdfs/NPI.pdf>

<sup>7</sup> [https://www.cmrr-nice.fr/doc/NPI\\_soignant\\_fr.pdf](https://www.cmrr-nice.fr/doc/NPI_soignant_fr.pdf)



**Description succincte des tests et de leurs propriétés psychométriques**

	En bref	Repère TNC léger	Repère TNC majeur	MG/durée (min)	CM	Suivi
<b>MMSE</b> <sup>8</sup> <i>Mini Mental State Examination</i>	Test global sensible à l'âge et au niveau éducatif. N'évalue pas les fonctions exécutives, faussement négatif si niveau éducatif élevé <a href="https://www.parinc.com/">https://www.parinc.com/</a>	Non	Oui	Non > 15	Oui	Oui
<b>MOCA</b> <sup>9</sup> <i>Montreal Cognition Assessment</i>	Test global : attention concentration, fonctions exécutives, mémoire épisodique, langage, praxies visuelles constructives, abstraction, calcul, orientation Faussement négatif si niveau éducatif élevé Faussement positif si niveau éducatif faible <a href="http://www.mocatest.org/">http://www.mocatest.org/</a>	Oui	Oui	Non > 15	Oui	Oui
<b>GP-COG</b> <sup>10</sup> <i>General Practitioner Cognition</i>	Évalue plusieurs fonctions Adresse à mémoriser, date du jour ?, évocation d'événements récents, rappel de l'adresse ? Test patient (9 pts) complété par test entourage (6 pts) <a href="http://gpcog.com.au/">http://gpcog.com.au/</a>	Oui	Oui	Oui 5	Non	?
<b>6-CIT</b> <sup>1</sup> <i>6-Item Impairment test</i>	Évalue plusieurs fonctions. On cote les erreurs : Année ? (4 pts) ; Mois ? (3 pts) ; Adresse (5 éléments à mémoriser) ; Heure ? (3 pts) Distraction par calcul ou épeler à rebours. L'adresse ? (2 pts par erreur) Seuil > 7	Oui	Oui	Oui 5-10	Non	?
<b>MIS</b> <sup>11</sup> <i>Memory Impairment Screening</i>	Évalue la mémoire uniquement. Apprentissage de 4 mots écrits « souris, flûte, violet, pyjama » avec indiçage. On cote succès ou échec de l'apprentissage après 5 essais. Si succès, rappel libre et indicé après distraction : 2 pts si rappel libre, 1 pt si indicé. Noter les intrusions. <a href="#">Copyright © 1999 Albert Einstein College of Medicine. All rights reserved.</a>	Oui	Oui	Oui 5	Non	Non
<b>5 mots de Dubois</b> <sup>12</sup>	Évalue la mémoire uniquement Test en 3 étapes. Une feuille avec 5 mots <b>Encodage</b> 1°: « Lisez à voix haute les 5 mots et essayez de les retenir. Tout en regardant la liste demander « Nom de la boisson ? » » <b>Contrôle de l'encodage</b> : sans la feuille, redire les 5 mots ? Indice uniquement pour les mots oubliés. Un pt par mot retrouvé. Si < 5, les mots ne sont pas enregistrés, répéter l'encodage (3 fois max), si > 5 pts, enregistrement effectif. Distraction. <b>Rappel libre et indicé.</b> Noter les intrusions. Score seuil = 10 et = 8 pour les plus de 80 ans. <a href="#">Dubois. B. Presse Med 2002, 31: 1696-9</a>	Oui	Oui	Non 5	Oui	Non
<b>Codex</b> <sup>5</sup>	2 épreuves (item) : un rappel différé de 3 mots et test de l'horloge simplifié. Si erreur sur une épreuve ; évaluation orientation spatiale. <a href="http://www.testcodex.org">www.testcodex.org</a>	Oui	Oui	Oui 5	Non	?

<sup>8</sup> TNC trouble neurocognitif L (léger), M (majeur). Pt : point. 1 : Test américain, traduit et validé en français

<sup>9</sup> Test canadien, traduit et validé en français

<sup>10</sup> Test australien, traduit et validé en français

<sup>11</sup> Test britannique, liste de mots en français validée

<sup>12</sup> Test français

## **Annexe 2 : Liste des médicaments potentiellement inappropriée à la pratique médicale française (LAROCHE M.L., CHARMES J.P., MERIE L., 2007)**

### ***Liste de médicaments potentiellement inappropriés à la pratique médicale française***

---

**Laroche ML, Charnes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly : a French consensus panel list. European Journal of Clinical Pharmacology 2007;63:725-31.**

*Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebeyrrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex*

Les médicaments potentiellement inappropriés (MPI) sont des médicaments dont le rapport bénéfice/risque est défavorable par rapport à d'autres solutions thérapeutiques et/ou en raison d'une efficacité douteuse.

Les MPI doivent être évités d'une manière générale et dans la mesure du possible chez les personnes âgées de 75 ans et plus.

Cette liste peut être employée comme un guide de prescription médicamenteuse en gériatrie dans les situations cliniques courantes. L'utilisation des médicaments de cette liste peut être adaptée dans des cas particuliers.

Cette liste permet des études épidémiologiques de la qualité de la prescription médicamenteuse en gériatrie.

**Experts ayant participé à l'élaboration de cette liste :** Dr Martine ALT (Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Strasbourg), Dr Jean-Pierre CHARMES (Service de Soins de Suite Gériatriques, CHU de Limoges), Dr Claire DESSOUDEIX (Médecin généraliste, Oradour-sur-Vayres), Pr Jean DOUCET (Service de Médecine Interne Gériatrique, CHU de Rouen), Dr Annie FOURRIER (Laboratoire de Pharmacologie, CHU de Bordeaux), Dr Philippe GAERTNER (Pharmacie de ville, Boofzheim), Pr Marie-Claude GUELFY (Pharmacie Hôpital Sainte-Périne, APHP Paris), Dr Alain JEAN (Médecin généraliste, Vitry-sur-Seine), Dr Marie-Josèphe JEAN-PASTOR (Centre Régional de Pharmacovigilance, APHM Marseille), Pr Claude JEANDEL (Service de Gériatrie Clinique, CHU de Montpellier), Pr Jean-Pierre KANTELIP (Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Besançon), Pr Louis MERLE (Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Limoges), Pr Jean-Louis MONTASTRUC (Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Toulouse), Pr François PIETTE (Service de Médecine Interne, APHP Ivry-sur Seine), Dr Jean-Marie VETEL (Service de gériatrie, CH de Le Mans).

*Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebejrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex*

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable</b>				
<i>Antalgiques</i>				
1	Indométacine par voie générale	CHRONOINDOCID, INDOCID, DOLCIDUM Gél	Effets indésirables neuropsychiques. Prescription de 2 <sup>ème</sup> intention.	Autres AINS sauf phénylbutazone
2	Phénylbutazone	BUTAZOLIDINE	Effets indésirables hématologiques sévères	Autres AINS sauf indométacine par voie générale
3	Association d'au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)		Pas d'augmentation de l'efficacité et majoration du risque d'effet indésirable.	Un seul AINS
<i>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</i>				
4	Antidépresseurs imipraminiques : clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine, imipramine >	ANAFRANIL, DEFANYL, LAROXYL, ELAVIL, LUDIOMIL, PROTHIADEN, QUITAXON, SURMONTIL, TOFRANIL	Effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. Les antidépresseurs imipraminiques semblent plus efficaces que les IRS sur certaines dépressions, toutefois le rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées est moins favorable. Prescription de 2 <sup>ème</sup> intention.	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
5	Neuroleptiques phénothiazines : chlorpromazine, fluphénazine, propérialazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, perphénazine	LARGACTIL, MODITEN, MODECATE, NEULEPTIL, NOZINAN, PIPORTIL, TERCIAN, TRILIFAN, RETARD	Effets anticholinergiques. Prescription de 2 <sup>ème</sup> intention.	Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre (clozapine, rispéridone, olanzapine, amisulpride), meprobamate

*Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebejrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex*

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable</b>				
<i>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</i>				
6	Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques : doxylamine, acéprométazine en association, alimémazine	DONORMYL, LIDENE, NOCTRAN, MEPRONIZINE, THERALENE	Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition	Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
7	Anti-histaminiques H1 : prométhazine, méquitazine, alimémazine, carbinoxamine, hydroxyzine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine, dexchlorphéniramine-bétaméthasone, cyproheptadine, buclizine	PHENERGAN, PRIMALAN, QUITADRILL, THERALENE, SIROP TEYSSIEDE, ALLERGEFON, ATARAX, DIMEGAN, POLARAMINE, CELESTAMINE, PERIACTINE, APHILAN	Effets anticholinergiques, somnolences, vertiges	Cétirizine, desloratadine, loratadine
8	Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques : oxybutynine, toflérodine, solifénacine	DITROPAN, DRIPTANE, DETRUSITOL, VESICARE	Effets anticholinergiques, doivent être évités dans la mesure du possible	Tropium ou autre médicaments avec moins d'effet anticholinergique
9	Association de médicaments ayant des propriétés anti-cholinergiques		Association dangereuse chez les personnes âgées	Pas d'association
<i>Anxiolytiques, Hypnotiques</i>				
10	Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (à 20 heures) : bromazépam, diazépam, chlordiazépoxide, prazépam, clobazam, nordazépam, lofazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clorazépate, clorazépate-acépromazine, acéprométazine, estazolam	LEXOMIL, VALIUM, NOVAZAM G6, LIBRAX, LYSANXIA, URBANYL, NORDAZ, VICTAN, MOGADON, ROHYPNOL, TRANXENE, NOCTRAN, NUCTALON	Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (somnolence, chute...)	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune

*Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex  
Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebejrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex*

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable</b>				
<i>Anti-hypertenseurs</i>				
11	Anti-hypertenseurs à action centrale : méthildopa, clonidine, moxonidine, riméridine, guanfacine	ALDOMET, CATAPRESSAN, PHYSICIENS, HYPERIUM, ESTULIC	Personnes âgées plus sensibles à ces médicaments : effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope	Autres anti-hypertenseurs, sauf inhibiteurs des canaux calciques à libération immédiate et réserpine
12	Inhibiteurs des canaux calciques à libération immédiate : nifédipine, nicardipine	ADALATE, LOXEN 20 mg	Hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral	Autres anti-hypertenseurs, sauf anti-hypertenseurs à action centrale et réserpine
13	Réserpine	TENSIONORME	somnolence, syndrome dépressif et trouble digestif	Tous autres anti-hypertenseurs, sauf inhibiteurs des canaux calciques à libération immédiate et anti-hypertenseurs à action centrale
<i>Antiarythmiques</i>				
14	Digoxine > 0,125 mg/jour OU digoxine avec concentration plasmatique > 1,2 ng/ml		Personnes âgées plus sensibles à l'action de la digoxine. Il est plus juste de considérer une dose de digoxine qui conduirait à une concentration plasmatique supérieure à 1,2 ng/ml comme inappropriée ; à défaut de cette information, la dose moyenne de 0,125 mg/jour est recommandée pour minimiser le risque d'effet indésirable	Digoxine < 0,125 mg/jour OU digoxine avec concentration plasmatique entre 0,5 et 1,2 ng/ml
15	Disopyramide	ISORYTHM, RYTHMODAN	insuffisances cardiaques et effet anticholinergique	Amiodarone, autres anti-arythmiques

*Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex  
Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebejrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex*

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable</b>				
<i>Antiagrégant plaquettaire</i>				
16	Ticlopidine	TICLID	Effets indésirables hématologiques et hépatiques sévères	Clopidogrel, aspirine
<i>Médicaments gastro-intestinaux</i>				
17	Cimétidine	TAGAMET, STOMEDINE	Confusion, plus d'interactions médicamenteuses qu'avec les autres anti-H2	Inhibiteurs de la pompe à protons, éventuellement autres anti-H2 (ranitidine, famotidine, nizatidine) ayant moins d'interactions médicamenteuses.
18	Laxatifs stimulants : bisacodyl, docusate, huile de ricin, picosulfate, laxatifs anthracéniques à base de cascara, sennosides, bourdaine, séné, aloès du Cap...	CONTALAX, DULCOLAX, PREPACOL, JAMYLENE, FRUCTINES,...	Exacerbation de l'irritation colique	Laxatifs osmotiques
<i>Hypoglycém/anfs</i>				
19	Sulfamides hypoglycémiant à longue durée d'action : carbutamide, glipizide	GLUCIDORAL, OZIDIA LP	Hypoglycémies prolongées	Sulfamides hypoglycémiant à durée d'action courte ou intermédiaire, metformine, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, insuline
<i>Autres relaxants musculaires</i>				
20	Relaxants musculaires sans effet anticholinergique : méthocarbamol, baclofène, tétrazépam	LUMIRELAX, BACLOFENE, LIORESAL, MYOLASTAN, PANOS, MEGAVIX	Somnolence, chutes et troubles mnésiques (tétrazépam)	Thiocolchicoside, méphénésine

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex  
Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebeyro - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable</b>				
<i>En fonction de la situation clinique</i>				
21	En cas d'hypertrophie de la prostate, de rétention urinaire chronique ; médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de rétention urinaire aiguë	
22	En cas de glaucome par fermeture de l'angle : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de glaucome aigu	
23	En cas d'incontinence urinaire à visée cardiologique : urapidil, prazosine	EUPRESSYL, MEDIATENSYL, MINIPRESS, ALPRESS	Aggravation de l'incontinence urinaire, hypotension orthostatique	
24	En cas de démence : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34), antiparkinsoniens anticholinergiques (trihexyphénydyle, tropatépine, bipéridène), neuroleptiques sauf olanzapine et risperidone, benzodiazépines et apparentés		Aggravation de l'état cognitif du malade	
25	En cas de constipation chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34), anti-hypertenseurs centraux (critère 11)		Risque d'occlusion intestinale, d'hypotension orthostatique avec certains d'entre eux	

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex  
Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebeyro - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	<b>Critères</b>	<b>Exemples de spécialités</b>	<b>Raisons</b>	<b>Alternatives thérapeutiques</b>
	<b>Critère avec une efficacité discutable</b>			
26	Vasodilatateurs cérébraux : dihydroergotoxine, dihydroergocryptine, dihydroergocristine, ginkgo biloba, nicergoline, nifédipine, pentoxifyline, piribedil, moxosylate, vinbumine, raubasine- dihydroergocristine, troxerutine-vincamine, vincamine-rutoside, vincamine, piracétam	NOOTROPYL	Pas d'efficacité clairement démontrée, pour la plupart, risque d'hypotension orthostatique et de chutes chez les personnes âgées	Abstention

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex  
Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebejrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	<b>Critères</b>	<b>Exemples de spécialités</b>	<b>Raisons</b>	<b>Alternatives thérapeutiques</b>
	<b>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable</b>			
Anxiolytiques, Hypnotiques				
27	Dose de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune : lorazépam>3 mg/j, oxazépam>60 mg/j, alprazolam>2 mg/j, triazolam>0,25 mg/j, lémozépam>15 mg/j, clonazépam>5 mg/j, lprazolam>0,5 mg/j, lormétazépam>0,5 mg/j, zolpidem> 5 mg/j, zopiclone> 3,75 mg/j	TEMESTA>3 mg/j, EQUITAM >3 mg/j, SERESTA>60 mg/j, XANAX>2 mg/j, HALCION>0,25 mg/j, NORMISON>15mg/j, VERATRAN>5 mg/j, IHAVLANE>0,5 mg/j, NOCTAMIDE>0,5 mg/j, STILNOX> 5 mg/j, IVADAL> 5 mg/j, IMOVANE> 3,75 mg/j	Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables lors de l'augmentation de la dose journalière au-delà de la demi dose proposée chez l'adulte jeune	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à la dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
<b>Médicaments gastro-intestinaux</b>				
28	Méprobamate	KADLOGEAS	Somnolence, confusion	
29	Antispasmodiques gastro-intestinaux aux propriétés anticholinergiques : tiémonium, scopolamine, clidinium bromure- chlordiazépoxide, dihexyvérine, belladone en association, diphénoxylate-atropine	VISCERALGINE, SCOPODERM, SCOBUREN, LIBRAX, SPASMODEX, GELUMALINE, SUPPOMALINE, DIARSED	Pas d'efficacité clairement démontrée, des effets indésirables anticholinergiques	Phloroglucinol, mébévérine

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex  
Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebejrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable</b>				
<i>Autres médicaments aux propriétés anti-cholinergiques</i>				
30	Anti-nauséeux, anti-rhinite, anti-tussif, anti-vertigineux ayant des propriétés anti-cholinergiques : budizine, diméthylhydrinate, diphenhydramine, métopimazine, alizapride, méclozine, piméthixène, prométhazine, oxoméazine, phéniramine, diphenhydramine en association, triprolidine en association, chlorphénamine...	APHILAN, DRAMAMINE, MERCALM, NAUSICALM, NAUTAMINE, VOGALENE, VOGALIB, PLITICAN, AGYRAX, CALMIXENE, RHINATHIOL, PROMETHAZINE, FLUISEDAL, TRANSMER, TUSSISEDAL, TOPLEXIL, FERVEX, ACTI FED jour et nuit, ACTIFED RHUME, HUMEX RHUME, RHINOFEBRAL,...	Pas d'efficacité clairement démontrée syndromes anticholinergiques, confusions et sédation	- pour les rhinites : abstention, sérum physiologique, - pour les nausées : dompéridone - pour les vertiges : bêta-histine, acétyl-leucine - pour les toux : antitussifs non opiacés, non antihistaminiques (clobutinol, oléxadine)
	**			
<i>Antiagrégant plaquettaire</i>				
31	Dipyridamole	ASASANTINE, CLERIDIUM, PERSANTINE, CORONARINE, PROTANGIX	Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique	Antiagrégants plaquettaires sauf ticlopidine

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex  
Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebejrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable</b>				
<i>Antimicrobien</i>				
32	Nitrofurantoïne	FURADANTINE, FURADOINE, MICRODOINE	Traitement de l'infection urinaire non compliquée symptomatique de la personne âgée, peut être à l'origine d'insuffisance rénale, de pneumopathie, de neuropathie périphérique, de réaction allergique. En cas d'emploi prolongé, apparition de résistances	Antibiotique à élimination rénale adapté à l'antibiogramme
<i>Associations médicamenteuses</i>				
33	Association de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique : 2 ou plus de 2 benzodiazépines ou apparentés ; 2 ou plus de 2 neuroleptiques ; 2 ou plus de deux antidépresseurs		Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables	Pas d'association
34	Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques avec des anticholinestérasiques	*	Association non logique puisqu'elle conduit à donner conjointement un médicament bloquant les récepteurs muscariniques et un médicament qui élève le taux d'acétylcholine au niveau synaptique. Existence d'effets anticholinergiques, diminution de l'efficacité des anticholinestérasiques	Pas d'association

Service de Pharmacologie-Toxicologie-Centre de Régional de Pharmacovigilance - Hôpital Dupuytren - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex  
Service de Soins de Suite Gériatriques - Hôpital Rebejrol - CHU de Limoges - 87042 LIMOGES Cedex

## Annexe 3 : Présentation du programme AMI Alzheimer (HAS, Janvier 2012)

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



**AMÉLIORATION DE LA PRESCRIPTION CHEZ LE SUJET AGÉ  
(PMSA) :**  
**LES INDICATEURS D'ALERTE ET DE MAÎTRISE DE LA IATROGÉNIE  
(AMI)**

**IPC AMI n°1 :**  
**NEUROLEPTIQUES CHEZ LE MALADE  
ALZHEIMER**

*PREVENTION DE LA IATROGENIE DES PSYCHOTROPES*

**Les indicateurs de pratique clinique (IPC)** constituent un sous ensemble des indicateurs qualité en santé, ciblés sur les pratiques professionnelles en relation avec une situation clinique. Outils d'analyse de la qualité des pratiques, ils permettent de mettre en œuvre les recommandations et processus organisationnels qui contribuent directement aux résultats cliniques. La HAS développe des IPC sur des priorités de santé publique avec les acteurs de santé impliqués dans la situation clinique considérée (organisations professionnelles, sociétés savantes, collèges de bonnes pratiques, coordinateurs de registres de pratique) constitués en groupe multidisciplinaire et multiprofessionnel/plateforme thématique d'échanges.

**Pourquoi des indicateurs d'alerte et de maîtrise ?**

Les indicateurs de pratique clinique Alerte et Maîtrise de la iatrogenie permettent de repérer les situations à risque (Alerte) et de mettre en œuvre les actions d'amélioration (Maîtrise). Ce couple Alerte / Maîtrise fournit une information de haute pertinence médicale, synthétique et référencée sur les enjeux (alerte) et sur la qualité de la prise en charge au bénéfice du patient (maîtrise).

## CONFIRMATION DE LA PRESCRIPTION SI NEUROLEPTIQUES (NL) CHEZ LE MALADE ALZHEIMER (MA)

**INDICATEUR D'ALERTE** = Taux de MA avec prescription de NL

**INDICATEUR DE MAITRISE** = Taux de MA avec prescription de NL continue ou répétée, confirmée et argumentée parmi les MA avec prescription de NL

**ALERTE** = Taux de MA avec une prescription de NL

<b>Numérateur</b>	Nombre de malades Alzheimer avec une prescription de neuroleptiques Toute prescription de neuroleptiques constitue une alerte. La liste des neuroleptiques est jointe en annexe.
<b>Dénominateur</b>	Nombre de malades Alzheimer
<b>Données</b>	<b>Mesure réalisée de façon rétrospective.</b> La mesure de l'alerte peut être réalisée par le prescripteur, le pharmacien, l'infirmier et tout membre de l'équipe pluridisciplinaire. Les malades Alzheimer peuvent être repérés de plusieurs façons : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Par le diagnostic : Analyse du dossier médical (diagnostic clinique de MA et autres démences) - Signalement par le PMSI (code démence F00, F01, F02, F03) ou par Pathos</li> <li>▪ Par le traitement spécifique MA et/ou sous ALD 15 : Analyse de l'ordonnance ou du dossier médical (historique prescription) - Utilisation du logiciel d'aide à la prescription ou de dispensation ou de soins.</li> </ul>

**MAITRISE** = Taux de MA avec prescription de NL continue ou répétée, confirmée et argumentée parmi les MA avec prescription de NL

<b>Numérateur</b>	Nombre de malades Alzheimer sous NL dont la prescription a été confirmée par le prescripteur (prescription appropriée) avec justification (balance bénéfique/risque) notée et argumentée dans le dossier. Ce nombre évolue au fur et à mesure des révisions des prescriptions.
<b>Dénominateur</b>	Nombre de malades Alzheimer sous NL. Ce nombre évolue au fur et à mesure des révisions de prescription et éventuels arrêt des NL.
<b>Données</b>	<b>Mesure réalisée de façon prospective et dynamique :</b> La mesure de la maîtrise est réalisée par le prescripteur ou confiée par le prescripteur à l'équipe pluridisciplinaire selon les choix faits lors de la mise en place des IPC AMI.

L'objectif de l'indicateur de maîtrise est de suivre l'engagement des prescripteurs à mettre en place un processus (questionnement systématique en consultation, en réunion de concertation pluridisciplinaire, mise en place d'un registre de suivi des pratiques, d'une alerte sur le logiciel de prescription ...) permettant de gérer et de suivre au mieux le bénéfice et le risque de la prescription de NL pour chaque MA.

### Schéma 1 - Mesure des indicateurs d'alerte (IA) et de Maîtrise (IM) dans le temps

**T0** : IA = 8/10  
IM = 1/8

8 MA sur 10 sous NL  
1 prescription de NL sur  
8 confirmée et  
argumentée

**T1** : IA = 6/10  
IM = 2/6

6 MA sur 10 sous NL  
2 prescriptions de NL sur 6  
confirmées et argumentées

**T2** : IA = 4/10  
IM = 2/4

4 MA sur 10 sous NL  
2 prescriptions de NL sur 4  
confirmées et argumentées

#### QUALITE DE LA MAITRISE IATROGENIQUE

L'évaluation de la qualité de cette maîtrise vise à éviter le piège des reports vers d'autres psychotropes ou autres sédatifs, voire contention physique. Il est possible de mesurer le taux de MA sous NL pour lesquels la prescription de NL diminue, sans report vers d'autres psychotropes ni autres sédatifs ni recours à la contention. Dans un service ou établissement il est possible d'évaluer la qualité de la maîtrise par le suivi du taux global de prescription de psychotropes, d'autres sédatifs ou de contention, ou par l'évaluation de la mise en œuvre de techniques de soins non médicamenteuses.

Ces programmes professionnels de maîtrise du risque contribuent à baisser l'exposition induite des MA aux NL et aux psychotropes, à diminuer l'iatrogénie évitable, les hospitalisations qui y sont liées et à améliorer la qualité de vie.

#### JUSTIFICATION

Les neuroleptiques sont souvent prescrits dans les troubles du comportement de la maladie Alzheimer et les épisodes de confusion aiguë du sujet âgé. Ainsi les MA sont 6 fois plus exposés que les personnes du même âge aux NL, avec un taux de prescription chronique de NL à 18% en France. [1] [2] [3]

Or depuis quelques années, il est établi que l'utilisation des NL (typiques et atypiques) dans les troubles du comportement est associée à la survenue d'effets indésirables graves, notamment dans la maladie d'Alzheimer : sur-risque de chutes, d'AVC et de décès [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12].

En France, les neuroleptiques sont parmi les médicaments les plus fréquemment responsables d'hospitalisations évitables des personnes âgées [13] [14]. Pour 1000 personnes avec troubles du comportement traitées par neuroleptiques pendant 12 semaines, on observerait : 100 patients AVC dont la moitié sévère, 80 patients avec troubles de la marche et donc des chutes potentielles [16].

De plus, l'efficacité des NL dans les troubles du comportement est faible : limitée dans les troubles agressifs, non établie dans les autres troubles des symptômes psychocomportementaux de la démence, notamment dans l'agitation [4] [9] [15].

Seuls les psychoses et syndromes délirants avérés relèvent d'un traitement par neuroleptiques à long cours. L'indication des neuroleptiques à long cours n'est pas indiquée dans les troubles du comportement [17] [18] [19].

#### Aujourd'hui des alternatives non médicamenteuses existent :

Des techniques de soins appropriées « bain au lit » et « douche adaptée » réduisent de 60% les épisodes agressifs et d'opposition, très fréquents lors des toilettes. [20]. La recherche et la prise en compte des facteurs stimulant ou apaisant l'agressivité ou l'agitation permettent de réduire la fréquence et l'intensité de ces symptômes, tout comme les approches de réhabilitation

La formation des familles et aidants à de nouvelles modalités de communication avec un patient dont le langage et le vocabulaire s'altèrent, réduit les troubles réactionnels. 8 heures de formation

des aidants/ et soignants en maison de retraite aux techniques de soins non médicamenteuses réduit de 60 % la fréquence des troubles de comportement. [21] [22]

La révision de prescription de NL doit en premier lieu conduire à réinterroger les diagnostics à l'origine de la prescription afin d'envisager un arrêt des NL et les alternatives non médicamenteuses. En cas de confirmation de la prescription, celle ci doit être la plus courte possible.

## RÉFÉRENCES

- [1] Haute Autorité de Santé. Améliorer la prescription des psychotropes chez les personnes âgées Rapport 2007, HAS, 2007.
- [2] Haute Autorité de Santé. Améliorer la prescription des psychotropes chez les personnes âgées Bilan d'étape 2008. HAS, 2008[
- 3] Haute Autorité de santé. Programme Alerte et maîtrise de la iatrogénie des neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer. HAS, 2010 [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_891528/programme-ami-alerte-maitrise-iatrogenie-alzheimer](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_891528/programme-ami-alerte-maitrise-iatrogenie-alzheimer)
- [4] Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, *et al.* Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355(15):1525-38
- [5] Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(3):191-210
- [6] Douglas Ian J and Smeeth L., Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study *BMJ* 2008;337;a1227
- [7] Ellul J., Archer N., Foy C M L., Poppe M., Boothby H., Nicholas H, Brown R G, Lovestone S The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:233-239. doi: 10.1136/jnnp.2006.104034
- [8] Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, *et al.* Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 2007;146(11):775-86.
- [9] Singh S, Woollorton E. Increased mortality among elderly patients with dementia using atypical antipsychotics. *CMAJ* 2005;173(3):252.
- [10] Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294(15):1934-43
- [11] Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, *et al.* Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353(22):2335-41.
- [12] Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 2007;176(5):627-32.
- [13] Michel P, Quenon JL, Djihoud A. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. *Etudes Résultats* 2005;(398).
- [14] Michel P. and al. Etude régionale sur les événements indésirables liés aux soins ambulatoires (EVISA) . Bordeaux : CCECQA; 2008.
- [15] Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, Brodaty H, Grossberg GT, Robert P, *et al.* Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2009;5(5):245-55.
- [16] Barnajee S. The use of antipsychotic medication for people with dementia : time for action. The Institute of psychiatry, King's College London 2009
- [17] Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs, HAS, Mai 2009 [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_819667/maladie-d-alzheimer-et-maladies-apparentees-prise-en-charge-des-troubles-du-comportement-perturbateurs?xtmc=alzheimer&xtcr=7](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_819667/maladie-d-alzheimer-et-maladies-apparentees-prise-en-charge-des-troubles-du-comportement-perturbateurs?xtmc=alzheimer&xtcr=7)
- [18] Haute Autorité de Santé Recommandation de bonne pratique Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation, HAS, Mai 2009 [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_819557/confusion-aigue-chez-la-personne-agee-prise-en-charge-initiale-de-l-agitation?xtmc=confusion%20aigue&xtcr=1](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_819557/confusion-aigue-chez-la-personne-agee-prise-en-charge-initiale-de-l-agitation?xtmc=confusion%20aigue&xtcr=1)
- [19] Haute Autorité de Santé Recommandation de bonne pratique Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé, HAS, Octobre 2007 [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_601509/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age)
- [20] Sloane PD, Hoeffler B, Mitchell CM, McKenzie DA, Barrick AL, Rader J, Stewart BJ, Talerico KA, Rasin JH, Zink RC, Koch GG. Effect of person-centered showering and the towel bath on bathing-associated aggression, agitation, and discomfort in nursing home residents with dementia: A randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 2004;52(11):1795-1804.
- [21] Deudon A, Maubourguet N, Leone E, Brocker P, Carcaillon L, Riff S, Lavallart B and Robert PH. Non-pharmacological management of behavioural symptoms in nursing homes INTERNATIONAL *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24: 1-10.
- [22] Maud J L Graff, Eddy M M Adang, Myrra J M Vernooij-Dassen, Joost Dekker. Cost effectiveness study patients with dementia and their care givers: Community occupational therapy for older *BMJ* 2008;336:134-138.

---

## ANNEXE 1 - METHODOLOGIE

---

### Démarche participative

La HAS a développé une méthode de travail participative qui s'appuie sur l'analyse des situations cliniques avec l'ensemble des professions de santé impliquées dans la prise en charge analysée. Les professionnels sont réunis au sein d'un groupe de coopération/plateforme thématique qui constitue un espace d'échanges et de partage d'expériences pour l'amélioration des pratiques de l'ensemble des professions de santé, sur des thèmes de santé prioritaires.

Les « Collaboratives de la HAS » travaillent sur des priorités de santé définies par le Collège de la HAS. Il peut s'agir de parcours de soins (prise en charge de l'AVC ou de l'infarctus du myocarde ou chirurgie du cancer de la prostate) ou de situations complexes (prescription médicale chez le sujet âgé, ou iatrogénie chez la personne âgée exemple des psychotropes). Des groupes de coopération/plateformes thématiques nationaux sont constitués et mettent en oeuvre une méthode de travail participative élaborée et validée par la HAS.

Le groupe de coopération/plateforme thématique a pour objectifs :

- L'analyse partagée des situations cliniques à l'origine de la problématique de santé (déterminants de la prise en charge, parcours optimal, références manquantes...);
- La production partagée d'outils d'amélioration (ex : recommandations de bonne pratique) et d'outils d'évaluation (ex : indicateurs de pratique clinique);
- Un suivi partagé de l'impact des actions engagées, sur la base des résultats des indicateurs de pratique clinique mesurés à l'échelon local, régional ou national;
- L'obtention et la mesure de l'impact clinique des actions d'amélioration des pratiques qui constitue un axe prioritaire des Collaboratives;
- La production d'une information éclairée sur l'évolution des pratiques et la qualité des soins à destination de tous, professionnels, grand public, famille et patient.

### Contributeurs

Collège Professionnel des Gériatres Français (CPGF)

Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG)

Fédération Française des Associations de Médecins Coordonnateurs en EHPAD (FFAMCO)

Plateforme professionnelle PMSA « Prescription et prévention de la iatrogénie chez le sujet âgé » et Groupe « Psychotropes »

Haute Autorité de Santé – Direction de l'Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des Soins - Service Programmes Pilotes Impact Clinique (SPPIC) - Coordination

A. Leperre Desplanques, chef de service SPPIC, N. Riolacci Doyen, adjoint chef de service

C. Micheneau, chef de projet Programme Pilote AMI PMSA

S. Legrain, chargée de projet 2005-2008

A. Piau, chargé de projet 2009-2012

### Références méthodologiques

[a] Haute Autorité de Santé. Les collaboratives de la HAS. Une méthode participative pour améliorer les pratiques professionnelles 2010

[b] Haute Autorité de Santé. Indicateur de pratique clinique 2009.

[c] Haute Autorité de Santé. Programme d'amélioration des pratiques – Démarche générale d'élaboration Juin 2008

[d] Integrating Efficacy, Safety and Access into quality of care. Qual Sal Health Care April 2010 Vol 19 suppl 1 p A21

## ANNEXE 2 – LISTE DES NEUROLEPTIQUES/ANTIPSYCHOTIQUES (MISE A JOUR JANVIER 2012)

Cette liste a été établie par consensus de la plateforme professionnelle PMSA « Prescription et prévention de la iatrogénie chez le sujet âgé », prenant en compte l'indication, l'usage et le potentiel iatrogénique des molécules.

C'est une liste d'usage qui regroupe les neuroleptiques typiques et atypiques utilisés dans les troubles du comportement des démences (aucune DCI citée ici n'ayant explicitement obtenu l'AMM pour l'indication « troubles du comportement dans les démences »). Cette liste inclut les molécules en ATU.

Sont exclues de la liste :

- Agreal® (veralipride) : traitement des bouffées vasomotrices invalidantes associées à des manifestations psychofonctionnelles de la ménopause confirmée.
- Neuriplege® (chlorproéthazine) : traitement local d'appoint des douleurs musculaires et tendinologiques. AMM retirée en 2007
- Stemetil® (prochlorperazine) : traitement des nausées et vomissements. Pas d'AMM

<i>Spécialité commerciale</i>	<i>DCI</i>	<i>ATC</i>
<b>NEUROLEPTIQUES</b>		
<b>Phénothiazines</b>		
Largactil®	chlorpromazine	N05AA01
Melleril®	thioridazine	N05AC02
Moditen®, Modecate®	fluphénazine	N05AB02
Neuleptil®	périciazine, propériciazine	N05AC01
Nozinan®	lévomépromazine	N05AA02
Piportil®	pipotiazine	N05AC04
Tercian®	cyamémazine	N05AA06
Trilifan retard®	perphénazine	N05AB03
<b>Butyrophénones</b>		
Dipiperon®	pipampérone	N05AD05
Droleptan®	dropéridol	N05AD08
Haldol®, Génériques	halopéridol	N05AD01
Semap®	penfluridol	N05AG03
<b>Benzamides</b>		
Solian®, Génériques	amisulpride	N05AL05
Dogmatil®, Synedil®, Aiglonyl®, Génériques	sulpiride	N05AL01
Barnetil®, Génériques	sultopride	N05AL02
Tiapridal®, Equilium®, Génériques	tiapride	N05AL03
<b>Diazépines et oxazépines</b>		
Leponex®, Génériques	clozapine	N05AH2
Loxapac®	loxapine	N05AH1
Xeroquel®, Génériques	quetiapine	N05AH4
Sycrest®	Asenapine	N05AH05
<b>Thioxanthènes</b>		

Clopixol®	zuclopenthixol	N05AF05
Fluanxol®	flupentixol	N05AF01
<b>ANTIPSYCHOTIQUES</b>		
Zyprexa®, Arkolamyl®, Bloonis®, Orolanpha®, Orozapinol®, Zapinol®, Zolactac®, Zypadhara®, Génériques	olanzapine	N05AH3
Abilify®	aripiprazole	N05AX12
Risperdal®, Belivon®, Risetar®, Génériques	risperidone	N05AX08
Invega®, Xeplion®	paliperidone	N05AX13
Orap®	pimozide	N05AG02
Zeldox®	ziprasidone	N05AE04
Prazinil®	carpipramine	Z
Xenazine®, Tetmodis®	tetrabenazine	N07XX06

*Terfluzine® (chlorhydrate de trifluopérazine) n'est plus commercialisé depuis 2001, AMM abrogée en 2011*

*Majeptil® (thiopropérazine) n'est plus commercialisée depuis 2002, AMM abrogée en 2002*

*Zeldox® (ziprasidone) en ATU*

*Tetrabenazine, ATU 2007*

# Annexe 4 : Protocole de l'évaluation des pratiques professionnelles « Alerte et Maitrise de la latrogénie des neuroleptiques (NL) dans la maladie d'Alzheimer (MA)



## **Evaluation des pratiques professionnelles** **Alerte et Maitrise de la latrogénie des neuroleptiques (NL) dans la maladie d'Alzheimer (MA)**

*D'après « Indicateurs de Pratique Clinique AMI n° 1 - Neuroleptiques chez le malade Alzheimer » (HAS, Janvier 2012)*

### **Objectifs**

- Incidence du nombre de patients traités par neuroleptiques dans une population atteinte de la maladie d'Alzheimer
- Evaluation des modifications de prescription des neuroleptiques suite aux recommandations de l'HAS

### **Champs d'application**

Cette enquête a pour but d'être utilisée dans les unités médicales suivantes :

- Centre hospitalier de l'ouest vosgien (CHOV) Site de Vittel
  - Soins de suite et réadaptation (SSR) A
  - SSR B
  - SSR Neuro
  - Unité de soins de longues durées (USLD)
  - Etablissement d'hébergement de personnes âgées dépendantes (EHPAD) du Petit Ban
- Hôpital local de Lamarche
  - Unité Alzheimer
- EHPAD de Darney

L'ensemble des médecins et pharmaciens de ces unités médicales ont donné leur autorisation pour la réalisation de cette EPP.

### **Période de l'évaluation**

La période de l'évaluation portera sur 1 an du 1<sup>er</sup> janvier 2013 ou 31 décembre 2013 (enquête rétrospective) pour les services du CHOV et les EHPAD.

## Critères d'inclusion

Tous les patients présents pendant une partie ou la totalité de la période concernée dans l'une des unités cliniques ciblées selon l'un des critères suivants :

- Par le diagnostic :
  - Analyse du dossier médical (diagnostic de MA et autres démences)
  - Signalement par le PMSI (code démence F00, F01, F02, F03) ou par Pathos (item « Syndrome démentiel)
- Par le traitement spécifiques MA et/ou sous ALD 15 :
  - Analyse de l'ordonnance ou du dossier médical (historique de prescription)
    - Rivastigmine (EXELON®)
    - Donépézil (ARICEPT®)
    - Galantamine (REMINYL®)
    - Mémantine (EBIXA®)
  - Utilisation du logiciel d'aide à la prescription ou de dispensation ou de soins.

## Critère d'exclusion

Les journées d'hospitalisations de jour et les services de médecines sont exclus.

## Mode de recueil des données

D'après « Outils pour la mesure des indicateurs d'alerte et de maîtrise » Programme AMI-Alzheimer (Janvier 2012, HAS)

Le recueil des données devra être distinct de chaque service concerné. Il se fera sur tableau Excel qui prendra la forme suivante :

Patient	Sexe	Age	Diagnostic et/ ou symptômes	Prescription des neuroleptiques	Nom et dosage des neuroleptiques	Date de l'initialisation du traitement	Posologie initiale	Révision de la prescription dans les 3 mois	Arrêt des neuroleptiques suite à la révision de la prescription	Nouvelle prescription	Confirmation de prescription
			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Psychose</li> <li>▪ Confusion aigüe</li> <li>▪ Délire</li> <li>▪ Agitation</li> <li>▪ Agressivité</li> <li>▪ Hallucination</li> <li>▪ Autres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OUI</li> <li>▪ NON</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OUI</li> <li>▪ NON</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OUI</li> <li>▪ NON</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OUI, suite diagnostic expert</li> <li>▪ OUI, suite intervention équipe mobile</li> <li>▪ OUI, suite concertation pluridisciplinaire</li> <li>▪ OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire</li> </ul>

## Consignes

Voici les consignes pour aider à remplir le tableau de recueil de données :

- Patient : indiquer les 3 premières lettres du nom et prénom du patient
- Sexe : indiquer si le patient est masculin (M) ou féminin (F)
- Age : indiquer l'âge selon le modèle suivant JJ/MM/AAAA
- Diagnostic et/symptômes : cocher la bonne ou les bonnes affirmations
  - Psychose
  - Confusion aigue
  - Hallucination
  - Délire
  - Agitation
  - Agressivité
  - Autres

Prescription de neuroleptiques : cocher la bonne affirmation selon que le patient a une prescription de l'un des médicaments suivants (d'après « Outils pour la mesure des indicateurs d'alerte et de maîtrise » Programme AMI-Alzheimer (Janvier 2012, HAS)) :

LISTE DES NEUROLEPTIQUES/ANTIPSYCHOTIQUES POUR LA MESURE DE L'ALERTE (mise à jour décembre 2011)

Spécialité commerciale	DCI	ATC	Spécialité commerciale	DCI	ATC	Spécialité commerciale	DCI	ATC
<b>Phénothiazines</b>			<b>Sédatifs</b>			<b>Thioxanthènes</b>		
Largactin®	chlorpromazine	N05AA01	Serapin®	perfluridol	N05AG03	Clapixol®	zuclopentixolol	N05AF05
Mellerin®	flortadine	N05AC02	<b>Benzamides</b>			Fluzanox®	flupentixol	N05AF01
Moditen®, Modecalm®	fluphénazine	N05AB02	Solan®, Génériques	amisulpride	N05AD05	<b>Autres antipsychotiques</b>		
Neuleptin®	périsazine, propérisazine	N05AC01	Dogmatin®, Syned®, Aglony®, Génériques	sulpiride	N05AL01	Zyprexa®, Arkclamy®, Blicox®, Olanopha®, Olanzapin®, Zapinol®, Zolactac®, Zypadhera®, Génériques	olanzapine	N05AH3
Nopran®	lévomépromazine	N05AA02	Barne®, Génériques	sufopride	N05AL02	Abily®,	aripiprazole	N05AX12
Pipori®	pipolazine	N05AC04	Tiapristal®, Equilum®, Génériques	tiapride	N05AL03	Risperdal®, Bellvon®, Risperin®, Génériques	risperidone	N05AX06
Tercian®	cyamémazine	N05AA05	<b>Diazépines et oxazépines</b>			Crap®,	proméride	N05AG02
Triflan retard®	perphénazine	N05AB03	Leponax®, Génériques	clozapine	N05AH2	Zeldox®,	ziprasidone	N05AE04
<b>Butyrophénones</b>			Loxapac®,	loxapine	N05AH1	Plazinil®,	caripramine	Z
Dipiperon®	pipamprone	N05AC05	Xeroque®, Génériques	quetiapine	N05AH4	Xenazine®, Tetmodis®,	tetrabenazine	N05AH01
Drobelan®	dropéridol	N05AD06						

Thioridazine, AMM abrogées - Haldo®, (halopéridol) 1 mg, Perphénazine, perfluridol : arrêt de la commercialisation - Ziprasidone ATU 2007 Tétrabenzazine, ATU 2007

Les neuroleptiques cachés sont exclus de cette liste (par exemple : Pimpéran®, Motilium®, Tanganil®, Vastarel®, Vogalène®)

Si l'affirmation est NON, on arrête le remplissage du tableau.

- Nom et dosage des neuroleptiques : indiquer le nom et le dosage du neuroleptique (ex : Risperdal 1mg)
- Date initialisation du traitement : indiquer la date selon le modèle suivant JJ/MM/AAAA
- Posologie initiale : indiquer la posologie sous la forme matin-midi-soir-nuit (exemple : 1-0-0-0)
- Révision prescription dans les 3 mois : cocher la bonne affirmation. Si l'affirmation est NON, on arrête le remplissage du tableau.
- Arrêt des neuroleptiques suite à la révision de la prescription : cocher la bonne affirmation. Si l'affirmation est OUI, on ne remplira pas la colonne « Nouvelle prescription »
- Nouvelle prescription : indiquer le nom et dosage du nouveau neuroleptique (s'il a changer) ainsi que la nouvelle posologie
- Confirmation de la prescription : cochez la bonne affirmation

# Annexe 5 : Recueil des résultats de l'enquête



## Patients Alzheimer et à maladies apparentées de l'USLD de 2013

Service

PATIENT	SEXE	AGE	DIAGNOSTIC ET/OU SYMPTÔMES	PRESCRIPTIONS DE NEUROLEPTIQUES	NOM ET DOSAGE DES NEUROLEPTIQUES	DATE DE L'INITIALISATION DU TRAITEMENT	POSOLOGIE INITIALE	REVISIONS PRESCRIPTION DANS LES 3 MOIS	ARRÊT NEUROLEPTIQUES SUITE À LA REVISION DE LA PRESCRIPTION	NOUVELLE PRESCRIPTION	CONFIRMATION PRESCRIPTION
USLD AMS MAR	F	92	Agitation	NON							
USLD CAM EM	M	86	Agitation	NON							
USLD CLA PAU	M	88	Déjà	OUI	Risperdal 1mh/1ml	03/06/2013	1/2-0-1/2	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
USLD COE MAR	F	97	Agressivité	OUI	Risperdal 0,5mg	22/06/2013	0-0-1	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
USLD HAM FAT	F	76	Agitation	OUI	Tercian 4% 1mg/ml	29/10/2009	15-15-15	NON			
USLD			Déjà		Haldol fort 2mh/ml	20/06/2013	30-30-30	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
USLD			Agressivité		Loxapac 500mg/2 ml	02/10/2010	0-0-1	NON			
USLD MOU ROB	M	80	Agressivité	OUI	Risperdal 0,5mg	03/05/2013	1-0-1	NON			
USLD POU JEA	F	79	Autres	NON							
USLD SAN SUZ	F	78	Agressivité	OUI	Risperdal 0,5mg	27/05/2013	1-0-0	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
USLD SCH SIM	F	84	Autres	NON							
USLD ERG BER	M	84	Autres	OUI	Risperdal 1mg	17/03/2009	0-0-0-1	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
USLD MER YVE	M	86	Autres	NON							
USLD RES OIG	F	93	Autres	NON							
USLD BOY GAS	M	89	Autres	NON							
USLD GUI CHA	M	69	Agressivité	NON							
USLD ROU PAU	F	86	Autres	NON							
USLD TOS BEN	M	78	Agitation	OUI	Risperdal 1mg	27/03/2013	0-0-1	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
USLD BAL MAU	M	73	Agitation	OUI	Risperdal 0,5mg	15/02/2013	0-0-1	OUI	NON		
USLD BLA BER	M	64	Agressivité	OUI	Risperdal 1mg	23/07/2012	1-0-0	OUI	OUI	Risperdal 1mg 0-0-1	OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
USLD SOY EU	F	84	Autres	NON							
USLD LAH AHM	M	75	Agitation	OUI	Risperdal 1mg	18/06/2011	0-0-1	OUI	NON	Risperdal 0,5 mg	OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
USLD ZAI HUG	F	76	Autres	NON							
USLD WER MAR	F	70	Autres	NON							
USLD THA MAR	F	88	Autres	NON							
USLD DIE AU	F	91	Autres	NON							
USLD AUB REN	F	91	Autres	NON							



## Patients Alzheimer ou maladies apparentées du SSR Neuro de 2013

Service

PATIENT	SEXE	AGE	DIAGNOSTIC ET/OU SYMPTÔMES	PRESCRIPTIONS DE NEUROLEPTIQUES	NOM ET DOSAGE DES NEUROLEPTIQUES	DATE DE L'INITIALISATION DU TRAITEMENT	POSOLOGIE INITIALE	REVISIONS PRESCRIPTION DANS LES 3 MOIS	ARRÊT NEUROLEPTIQUES SUITE À LA REVISION DE LA PRESCRIPTION	NOUVELLE PRESCRIPTION	CONFIRMATION PRESCRIPTION
SSR Neuro PET YVO	F	87	Confusion aigue	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	19/12/2012	0-0-1	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR Neuro BOU ODU	M	65	Déjà	OUI	Haldol fort 2mg/ml	01/02/2013	1-0-0	NON			
SSR Neuro SED MAR	M	82	Confusion aigue	NON							
SSR Neuro CEV GEN	F	80	Agitation	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	04/08/2013	0-1-0	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR Neuro PAV RAY	F	83	Autres	NON							
SSR Neuro PIE LUC	F	81	Confusion aigue	NON							
SSR Neuro GAR REN	F	82	Autres	NON							
SSR Neuro PBA MAR	F	69	Autres	NON							
SSR Neuro PUR GER	M	75	Autres	NON							
SSR Neuro HUS ROG	M	80	Confusion aigue	NON							
SSR Neuro DUP DEN	F	86	Agitation	OUI	Tiapridal 100mg	19/12/2013	0-0-0-1/2	NON			
SSR Neuro CHA LEO	M	72	Agressivité	OUI	Leponex 25mg	17/12/2013	1,5-0-1,5	NON			



## Patients Alzheimer ou à maladies apparentées du SSR B de 2013

Service

PATIENT	SEXE	AGE	DIAGNOSTIC ET/OU SYMPTÔMES	PRESCRIPTIONS DE NEUROLEPTIQUES	NOM ET DOSAGE DES NEUROLEPTIQUES	DATE DE L'INITIALISATION DU TRAITEMENT	POSOLOGIE INITIALE	REVISIONS PRESCRIPTION DANS LES 3 MOIS	ARRÊT NEUROLEPTIQUES SUITE À LA REVISION DE LA PRESCRIPTION	NOUVELLE PRESCRIPTION	CONFIRMATION PRESCRIPTION
SSR B ROB JOS	F	86	Autres	NON							
SSR B GAL MAR	F	78	Autres	NON							
SSR B BAI GED	F	74	Agressivité	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	06/12/2012	0-0-1	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR B CAR ALB	M	81	Agressivité	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	28/12/2012	1-0-1	OUI	NON	Risperdaloro 0,5 mg 0-0-1	OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR B OUM IAN	F	87	Confusion aigue	NON							
SSR B BEL MAR	F	89	Autres	NON							
SSR B MIN MAR	F	83	Autres	NON							
SSR B VAL MAR	F	86	Autres	NON							
SSR B ANS REN	M	91	Hallucination	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	22/02/2013	1-0-1	NON			
SSR B DOI GIS	F	85	Autres	NON							
SSR B BAG MAR	F	78	Déjà	NON							
SSR B BIN REN	F	86	Hallucination	OUI	Zyprexa 5mg	27/02/2013	0-0-1	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR B			Psychose								
SSR B FRA PIE	M	88	Confusion aigue	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	09/04/2013	1-0-0	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR B			Agitation								
SSR B MAB YVO	F	87	Confusion aigue	NON							
SSR B GRA IRE	M	73	Autres	NON							
SSR B FLO GIL	F	90	Agitation	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	21/05/2013	0-0-1	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR B GED ANN	F	81	Agitation	OUI	Nozinan 4% 1mg/goutte	29/06/2013	0-0-5	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR B ROS ROG	M	88	Agressivité	OUI	Risperdal 1 mg	11/06/2013	0-0-1	OUI	NON		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR B PER PIE	F	86	Autres	NON							
SSR B VDU MON	F	80	Autres	NON							
SSR B VAL TRA	M	65	Agitation	OUI	Dipiperon 40mg	02/07/2013	0-0-1	NON			
SSR B RIA REN	F	90	Autres	NON							
SSR B CLA PAU	F	77	Agitation	OUI	Nozinan 25 mg	26/07/2013	1-0-1	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR B MIL AND	M	88	Autres	NON							
SSR B GEN GER	F	89	Autres	NON							
SSR B CHA MAD	F	93	Agitation	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	02/09/2013	0-0-1	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR B LOG CHR	F	78	Agitation	OUI	Risperdal 1 mg	13/09/2013	"1-1-1"	OUI	NON	Risperdaloro 0,5 mg 0-0-1	OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR B MIL PIE	M	90	Hallucination	OUI	Leponex 25 mg	20/09/2013	0-0-1/2	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR B			Agitation		Risperdaloro 0,5 mg	20/09/2013	0-0-1	NON			
SSR B			Autres								
SSR B JAC PAU	M	83	Agitation	OUI	Loxapac 25 mg	03/11/2013	0-0-0-1	NON			
SSR B			Hallucination		Risperdal 1 mg	03/11/2013	0-0-1	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR B ORI AND	F	93	Agressivité	OUI	Haldol fort 2mg/ml	05/11/2013	5-0-0	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR B			Agressivité		Risperdal 1 mg	07/11/2013	1-0-1	OUI	NON	Risperdaloro 0,5 mg 0-0-1	
SSR B NUR MAR	F	77	Psychose	OUI	Risperdal 2 mg	05/11/2013	0-0-1	NON			
SSR B BRE ROG	M	86	Autres	NON							
SSR B ARN MAR	F	88	Autres	NON							
SSR B GRE ROB	M	84	Agitation	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	17/12/2013	0-0-1	NON			
SSR B LEC FRE	F	93	Autres	NON							
SSR B IMI GIL	M	87	Confusion aigue	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	24/12/2013	0-0-1	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR B AUB CHR	F	84	Agitation	OUI	Risperdal 1 mg	30/12/2013	0-0-0-1	OUI	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire

### Patients Alzheimer ou à maladies apparentées du SSR A de 2013

PATIENT	SEXE	AGE	DIAGNOSTIC ET/OU SYMPTÔMES	PRESCRIPTIONS DE NEUROLEPTIQUES	NOM ET DOSAGE DES NEUROLEPTIQUES	DATE DE L'INITIALISATION DU TRAITEMENT	POSOLOGIE INITIALE	REVISIONS PRESCRIPTION DANS LES 3 MOIS	ARRÊT NEUROLEPTIQUES SUITE A LA REVISION DE LA PRESCRIPTION	NOUVELLE PRESCRIPTION	CONFIRMATION PRESCRIPTION
SSR A	DRO FER	M	74	Agitation	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	14/12/2012	0-0-1	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR A	PIE EYL	F	62	Autres	NON						
SSR A	COS MAR	F	94	Autres	NON						
SSR A	MAN MAR	F	90	Agitation	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	25/01/2013	0-0-1	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR A	DUR REN	F	84	Agitation	OUI	Zyprexa 10mg	05/02/2013	0-0-1	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR A	FEL PAU	F	85	Confusion aigue	NON						
SSR A	NOU LAR	F	84	Autres	NON						
SSR A	MEI YVO	F	82	Autres	NON						
SSR A	STE MEN	M	77	Confusion aigue	NON						
SSR A	POI MAR	F	86	Autres	NON						
SSR A	REP JDS	F	87	Autres	NON						
SSR A	PER SIM	F	90	Autres	NON						
SSR A	DEV SIM	F	82	Autres	NON						
SSR A	JEI MIC	F	81	Agitation	OUI	Risperdaloro 1 mg	11/04/2013	0-0-1	OUI	NON	Risperdaloro 0,5 mg 0-0-1 OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR A	PER ARM	M	77	Autres	NON						
SSR A	CLA JAN	F	87	Agitation	NON						
SSR A	NIC PAU	F	90	Agitation	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	16/05/2013	1-0-0	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR A	AMB JAC	F	81	Agitation	NON						
SSR A	JEI MIC	M	81	Agitation	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	11/04/2013	0-0-1	OUI	NON	Risperdaloro 1 mg 0-0-1 Terclan 4% 1mg/goutte 0-0-1 OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR A	SDU JUL	F	78	Agitation	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	11/06/2013	0-0-1	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR A	SSR REN	F	88	Autres	NON						
SSR A	ROH JEA	F	82	Confusion aigue	OUI	Leporex 100mg	08/07/2013	0-1-2	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR A	ML AND	M	88	Confusion aigue	NON						
SSR A	CHA MAD	F	88	Agitation	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	22/07/2013	0-0-1	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR A	RS BAY	F	87	Agitation	NON						
SSR A	SCH LUC	F	88	Autres	NON						
SSR A	LEC MON	F	76	Confusion aigue	NON						
SSR A	LAS JAC	F	81	Confusion aigue	NON						
SSR A	BAG MAR	F	78	Confusion aigue	NON						
SSR A	LHU PAU	F	91	Agitation	NON	Risperdaloro 0,5 mg	20/09/2013	0-0-0-1	OUI	OUI	OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR A	COU SUZ	F	76	Agitation	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	04/10/2013	0-0-1	NON		
SSR A	MALU GIL	F	88	Confusion aigue	NON						
SSR A	VOI PAU	M	94	Confusion aigue	NON						
SSR A	NDR FRA	F	82	Autres	NON						
SSR A	PAR THE	F	84	Hallucination	NON						
SSR A	REG ROM	M	87	Hallucination	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	25/10/2013	0-0-1	OUI	OUI	OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR A	BOI EDO	M	78	Hallucination	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	14/11/2013	0-0-1	NON		
SSR A	MUL REN	F	89	Confusion aigue	NON						
SSR A	RAM MAR	F	89	Confusion aigue	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	28/11/2013	0-0-1	OUI	OUI	OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
SSR A	ETR PAU	F	105	Hallucination	NON						
SSR A	OLD YVE	F	83	Autres	NON						
SSR A	ANT ROG	M	82	Agitation	OUI	Risperdaloro 0,5 mg	27/01/2014	0-0-1	OUI	OUI	OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire



### Patients Alzheimer et à maladies apparentées de l'EHPAD de Lamarche de 2013

PATIENT	SEXE	AGE	DIAGNOSTIC ET/OU SYMPTÔMES	PRESCRIPTIONS DE NEUROLEPTIQUES	NOM ET DOSAGE DES NEUROLEPTIQUES	DATE DE L'INITIALISATION DU TRAITEMENT	POSOLOGIE INITIALE	REVISIONS PRESCRIPTION DANS LES 3 MOIS	ARRÊT NEUROLEPTIQUES SUITE A LA REVISION DE LA PRESCRIPTION	NOUVELLE PRESCRIPTION	CONFIRMATION PRESCRIPTION
Lamarche E	AND MIC	F	89	Autres	NON						
Lamarche E	BER JEA	M	82	AGITATION	NON						
Lamarche E	AUL ERE	F	83	Autres	NON						
Lamarche E	BUR JEA	F	77	Autres	NON						
Lamarche E	CLA PAU	F	78	AGITATION	OUI	NOZINAN 4 %	27/08/2013	25-0-25	NON		
Lamarche E	COL VVE	M	86	AGITATION	OUI	TIAPRIDAL 100 MG	03/02/2011	0-0-1/2	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Lamarche E	COL VIC	M	98	Autres	NON						
Lamarche E	CDR EEC	F	95	Autres	NON						
Lamarche E	DAL ROB	M	87	AGITATION	NON						
Lamarche E	DRO SUZ	F	89	AGITATION	OUI	HALDOL 2MG/ML	01/07/2009	5-0-5	OUI	OUI	OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Lamarche E	FAU JEA	F	84	Autres	NON						
Lamarche E	FEN CRP	F	87	Autres	NON						
Lamarche E	FER SIM	F	94	Autres	NON						
Lamarche E	FRD JEA	F	89	Autres	NON						
Lamarche E	GAL HEN	M	89	Agitation	OUI	RISPERDALORO 0,5MG	16/09/2013	0-0-1	NON		
Lamarche E	GUY MAR	F	85	AGITATION	OUI	RISPERDALORO 0,5MG	24/07/2013	0-0-1	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Lamarche E	GUY CLA	M	79	Autres	NON						
Lamarche E	HEN BER	M	90	AGITATION	OUI	RISPERDALORO 0,5MG	23/08/2010	0-0-1	OUI	OUI	OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Lamarche E	IEA COL	F	80	AGITATION	OUI	RISPERDALORO 0,5MG	21/03/2012	0-0-1	NON		
Lamarche E	MAR MAR	F	85	Autres	NON						
Lamarche E	MAS SUZ	F	92	Autres	NON						
Lamarche E	MUR JEA	F	81	AGITATION	OUI	RISPERDALORO 0,5MG	21/07/2012	0-0-1	OUI	NON	RISPERDALORO 0,5MG 1-1-1 OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Lamarche E	POD SUZ	F	79	Autres	NON						
Lamarche E	PRE GEN	F	85	Autres	NON						
Lamarche E	RAG SIM	F	84	Autres	NON						
Lamarche E	THB JEA	F	83	Autres	NON						
Lamarche E	THI JEA	M	80	Agressivité	OUI	RISPERDALORO 0,5MG	28/02/2014	1-0-1	OUI	OUI	OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Lamarche E	THO JEA	F	90	Autres	NON						
Lamarche E	THO GIL	F	90	Autres	NON						
Lamarche E	THO REN	F	85	Hallucination	OUI	LOXAPAC	24/07/2012	25-0-25	NON		
Lamarche E	WEI BER	F	72	Autres	NON						



### Patients Alzheimer et à maladies apparentées de l'hôpital local de Lamarche de 2013

PATIENT	SEXE	AGE	DIAGNOSTIC ET/OU SYMPTÔMES	PRESCRIPTIONS DE NEUROLEPTIQUES	NOM ET DOSAGE DES NEUROLEPTIQUES	DATE DE L'INITIALISATION DU TRAITEMENT	POSOLOGIE INITIALE	REVISIONS PRESCRIPTION DANS LES 3 MOIS	ARRÊT NEUROLEPTIQUES SUITE A LA REVISION DE LA PRESCRIPTION	NOUVELLE PRESCRIPTION	CONFIRMATION PRESCRIPTION
Lamarche M	ANR ROG	M	78	Autres	NON						
Lamarche M	BEA AND	M	90	Autres	NON						
Lamarche M	BEL MAD	F	87	AGITATION	OUI	RISPERDALORO 1MG	25/01/2011	0-0-1	OUI	OUI	OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Lamarche M	BON MAR	F	93	Autres	NON						
Lamarche M	BOU GEN	F	78	Autres	NON						
Lamarche M	BRE JEA	M	82	Agressivité	OUI	TIAPRIDAL 5MG/ML	31/01/2013	20-0-20	OUI	OUI	OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Lamarche M	BUD ARC	M	83	Autres	NON						
Lamarche M	CHE GAS	M	92	Autres	NON						
Lamarche M	COL BER	F	87	Agressivité	OUI	TIAPRIDAL 100 MG	05/03/2013	1-0-0	NON		
Lamarche M	COL HUB	M	87	Autres	NON						
Lamarche M	DEP GIN	F	78	Autres	NON						
Lamarche M	DET MIC	M	92	Autres	NON						
Lamarche M	ERE JAC	M	70	Autres	NON						
Lamarche M	FEL PA	F	79	Autres	NON						
Lamarche M	GAL MAR	F	87	Autres	NON						
Lamarche M	GAR BER	M	79	Agressivité	OUI	HALDOL 2MG/ML	14/02/2013	0-0-10	OUI	OUI	OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Lamarche M	JAN GEN	F	91	Autres	NON						
Lamarche M	JUN LUC	F	89	Autres	NON						
Lamarche M	LEB JEA	F	82	Autres	NON						
Lamarche M	MAR MAR	M	85	Hallucination	NON						
Lamarche M	MAR REN	F	86	Autres	NON						
Lamarche M	MAS MIC	M	80	Autres	NON						
Lamarche M	MAT PAU	M	78	Autres	NON						
Lamarche M	MIL SIM	F	86	Autres	NON						
Lamarche M	MOU JEA	M	77	AGITATION	OUI	RISPERDALORO 0,5MG	03/01/2013	1-0-1	OUI	OUI	
Lamarche M	SER YVO	F	86	AGITATION	OUI	RISPERDALORO 1MG	04/11/2013	"1-1-1"	OUI	NON	RISPERDALORO 1 MG 1-1-1 TIAPRIDAL 0-0-30 OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Lamarche M	SOY ELI	F	85	Autres	NON						
Lamarche M	THI JEA	M	80	Autres	NON						
Lamarche M	THO JEA	F	90	Autres	NON						
Lamarche M	THO DAN	M	84	Agressivité	OUI	HALDOL 2MG/ML	05/11/2013	"5-5-10"	NON		
Lamarche M	THO DAN	M	84	Agressivité	OUI	TIAPRIDAL 100 MG	05/11/2013	1-0-1	NON		
Lamarche M	THO SIM	F	80	Agressivité	OUI	TIAPRIDAL 5MG/GOUTT	03/02/2013	0-0-5	OUI	OUI	OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire

### Patients Alzheimer ou à maladies associées de l'EHPAD du Petit Ban de 2013

PATIENT	SEXE	AGE	DIAGNOSTIC ET/OU SYMPTÔMES	PRESCRIPTIONS DE NEUROLEPTIQUES	NOM ET DOSAGE DES NEUROLEPTIQUES	DATE DE L'INITIALISATION DU TRAITEMENT	POSOLOGIE INITIALE	REVISIONS PRESCRIPTION DANS LES 3 MOIS	ARRÊT NEUROLEPTIQUES SUITE A LA REVISION DE LA PRESCRIPTION	NOUVELLE PRESCRIPTION	CONFIRMATION PRESCRIPTION
Petit Ban	ALB ROL	M	87	Agressivité	OUI	Risperdaloro 0.5 mg	17/02/2013	1-0-1	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Petit Ban	BAC SAD	F	92	Déliné	OUI	Tercian 25 mg	28/01/2013	0-0-1	NON		
Petit Ban	BAR JEA	F	92	Autres	NON						
Petit Ban	BEL CHA	F	79	Autres	NON						
Petit Ban	BLA BER	M	66	Autres	NON						
Petit Ban	BOG PIE	M	87	Agressivité	OUI	Risperdaloro 0.5 mg	27/03/2014	0-1-0	NON		
Petit Ban	BON MON	F	78	Agressivité	OUI	Haldol 1mg	23/04/2013	0-0-1	NON		
Petit Ban	CAM PAU	F	88	Autres	NON						
Petit Ban	CHA EDM	F	104	Agitation	NON						
Petit Ban	CHK PAK	M	55	Agitation	OUI	Zyprexa 10 mg	12/06/2013	1-0-1	NON		
Petit Ban	COL JEA	F	99	Agitation	NON						
Petit Ban	DAR PAU	F	82	Autres	NON						
Petit Ban	DUR CHA	F	65	Agressivité	NON						
Petit Ban	DUR MON	F	75	Confusion aigue	NON						
Petit Ban	EVR MAR	F	90	Autres	NON						
Petit Ban	FAN JEA	F	86	Agressivité	OUI	Haldol fort	12/06/2014	5-5-0-6	NON		
Petit Ban	FAY JEA	F	86	Autres	NON						
Petit Ban	FRE ODE	F	88	Agressivité	NON						
Petit Ban	GAR MAR	F	97	Autres	NON						
Petit Ban	GAT MAR	F	90	Autres	NON						
Petit Ban	GAU ROL	M	69	Agitation	NON						
Petit Ban	GOM ELI	F	83	Agitation	NON						
Petit Ban	LJU JEA	F	86	Hallucination	OUI	Haldol 2% Lospax 50mg/2ml	02/07/2013 23/06/2013	0-0-3 1/2 amp si agitation	NON		
Petit Ban	LDP MAN	F	83	Agitation	OUI						
Petit Ban	LOU JEA	F	76	Autres	NON						
Petit Ban	MAR ARL	F	85	Agitation	OUI	Risperdaloro 0.5 mg	19/06/2013	0-0-1	NON		
Petit Ban	MAR JEA	F	88	Autres	NON						
Petit Ban	MAR GEO	F	87	Agitation	NON						
Petit Ban	MEI MAR	F	83	Autres	NON						
Petit Ban	MIC MAR	F	95	Déliné	OUI	Nozinan 4%	12/02/2013	10.10.2010	NON		
Petit Ban	OLU HE	F	87	Autres	NON						
Petit Ban	PIE MAR	F	85	Autres	NON						
Petit Ban	THO MIC	M	82	Autres	NON						
Petit Ban	THO REN	F	75	Hallucination	OUI	Risperdaloro 1 mg	24/03/2013	1-0-1	NON		
Petit Ban	THO REG	F	89	Autres	NON						
Petit Ban	VAN ROG	M	86	Autres	NON						
Petit Ban	VAS PIE	M	90	Autres	NON						
Petit Ban	VAU REG	M	92	Autres	NON						
Petit Ban	WAL SIM	F	89	Autres	NON						
Petit Ban	WET LUC	F	86	Agitation	NON						
Petit Ban	WEN HEN	M	86	Autres	NON						

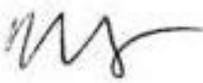


### Patients Alzheimer ou à maladies associées de l'EHPAD de Darney de 2013

PATIENT	SEXE	AGE	DIAGNOSTIC ET/OU SYMPTÔMES	PRESCRIPTIONS DE NEUROLEPTIQUES	NOM ET DOSAGE DES NEUROLEPTIQUES	DATE DE L'INITIALISATION DU TRAITEMENT	POSOLOGIE INITIALE	REVISIONS PRESCRIPTION DANS LES 3 MOIS	ARRÊT NEUROLEPTIQUES SUITE A LA REVISION DE LA PRESCRIPTION	NOUVELLE PRESCRIPTION	CONFIRMATION PRESCRIPTION
Darney	TRO JEA	F	97	Agressivité	OUI	NOZINAN	08/12/2009	15-15-15	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Darney	THO PAU	F	88	Agitation	OUI	RISPERDALORO 0.5MG	23/11/2012	1-0-1	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Darney	PRU REN	F	92	Autres	NON						
Darney	PIQ MAR	F	85	Autres	NON						
Darney	PIE SAB	F	89	Agressivité	NON						
Darney	PAS ROG	M	84	Autres	NON						
Darney	LOG CHR	F	79	Agitation	OUI	RISPERDALORO 0.5MG	29/10/2013	1-0-0	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Darney	LJU PAU	F	92	Agitation	OUI	RISPERDALORO 0.5MG	14/10/2013	0-0-1	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Darney	LES LUC	F	91	Agitation	OUI	TERCIAN 40MG/ML	11/07/2013	10/03/2000	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Darney	GUI DEN	F	86	Agitation	OUI	RISPERDALORO 0.5MG	10/12/2009	0-0-1	NON		
Darney	GIB JAC	F	88	Autres	NON						
Darney	BOU SOL	F	91	Autres	NON						
Darney	CAR ALB	M	92	Agitation	OUI	RISPERDALORO 0.5MG	21/02/2013	0-0-1	NON		
Darney	COL ROL	M	85	Agressivité	OUI	TERCIAN 25MG	26/05/2013	1-0-1	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Darney	DRO FER	M	75	Agitation	OUI	RISPERDALORO 0.5MG	28/09/2012	0-0-1	NON		
Darney	VAU MAD	F	93	Autres	NON						
Darney	TOU AHM	M	76	Agitation	OUI	RISPERDALORO 0.5MG	11/10/2012	0-0-1	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Darney	QUO MAU	M	93	Agressivité	OUI	RISPERDALORO 1MG	10/06/2014	1-0-1	OUI		
Darney	MOQ JOS	F	87	Autres	NON						
Darney	MAG GIS	F	83	Autres	NON						
Darney	DEV FER	F	91	Autres	NON						
Darney	BAG MAR	F	79	Autres	NON						
Darney	AMB JAC	F	82	Autres	NON						
Darney	FLA MAR	F	89	Agitation	OUI	TIAPRIDAL 5MG/GOUTTE	16/08/2013	05/05/2005	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Darney	NIC PAU	F	91	Agitation	OUI	RISPERDALORO 1MG	14/06/2013	1-0-0	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Darney	COL GAB	F	92	Autres	NON						
Darney	WIC GIN	F	82	Autres	NON						
Darney	TAR MON	F	77	Autres	NON						
Darney	SIM DEN	F	87	Agitation	OUI	RISPERDALORO 0.5MG	18/03/2014	1-0-0	NON		
Darney	GAL REG	M	81	Agressivité	OUI	TIAPRIDAL 100MG	13/10/2019	01/01/2001	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire
Darney	BAG MAR	F	79	Autres	NON						
Darney	ALB PAU	F	83	Autres	NON						
Darney	LEN SIM	F	89	Autres	NON						
Darney	DIE GIL	M	87	Agressivité	OUI	NOZINAN 4%	23/10/2009	05/05/2005	OUI		OUI, sans autre évaluation ou autre avis nécessaire

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 21 novembre 2018

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Enguerrand GEORGES</p> <p><u>Sujet</u> : Introgénie des neuroleptiques chez le patient Alzheimer : état des lieux dans des établissements hospitaliers et EHPAD de l'ouest vosgien</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président. : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur</p> <p>Co-directeurs : Mme Anne MAHEUT-BOSSER , Professeur Mme Valérie LAHET , Pharmacien</p> <p>Juges : M. Anthony PUZO, Pharmacien M. Hervé SCHMIDT, Médecin</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 29.10.2018</p> <p>Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p>Mme Brigitte LEININGER-MULLER      Mme Anne MAHEUT-BOSSER</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 5.11.2018</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> 	<p align="center">Vu, Nancy, le - 9 NOV. 2018</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="right">N° d'enregistrement : 10531</p>

