

Rapport

technologique

numéro 36

mars 2003

**L'emploi des
antipsychotiques
de nouvelle
génération dans
l'agitation liée à la
démence : une
étude méthodique**

Adresser toute demande de publications à :

OCCETS
600-865, avenue Carling
Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8
Tél. : (613) 226-2553
Télec. : (613) 226-5392
Courriel : pubs@ccohta.ca

ou télécharger les publications du site Web de
l'OCCETS à :
<http://www.ccohta.ca>

Citer le présent document comme suit : Pwee KH, Shukla VK, Herrmann N, Skidmore B. **L'emploi des antipsychotiques de nouvelle génération dans l'agitation liée à la démence : une étude méthodique.** Ottawa : Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2003. Rapport technologique n° 36.

La reproduction de ce document à des fins non commerciales est autorisée à condition que l'OCCETS soit dûment mentionné.

L'OCCETS est un organisme sans but lucratif financé par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux.

Dépôt légal – 2003
Bibliothèque nationale du Canada
ISBN : 1-894978-23-4 (version imprimée)
ISBN : 1-894978-24-2 (version électronique)

POSTE-PUBLICATIONS CONVENTION NU. 40026386
PORT DE RETOUR GARANTIE À
OFFICE CANADIEN DE COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865, AVENUE CARLING
OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8

Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé

**L'emploi des antipsychotiques de nouvelle génération dans
l'agitation liée à la démence : une étude méthodique**

Keng Ho Pwee, M.B.B.S., M.Med. (santé publique)¹
Vijay K Shukla, B.pharm., M.Sc., Ph.D.²
Nathan Herrmann, M.D., F.R.C.P.C.³
Becky Skidmore, M.B.S.I.²

mars 2003

¹ Ministère de la Santé, Singapour

² Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé, Ottawa (Ontario)

³ Division de psychiatrie gériatrique du Département de psychiatrie de l'Université de Toronto – Sunnybrook and Women's Hospital, Toronto (Ontario)

Examineurs

Les personnes mentionnées ci-dessous ont eu l'amabilité d'offrir leurs observations sur le présent rapport.

Examineurs externes

Clive Ballard, M.D., M.Med.Sci.,
M.R.C.Sci.
Professeur
Institut du vieillissement et de la santé
Centre de recherche Wolfson
Hôpital général de Newcastle
Newcastle upon Tyne, Angleterre

David M. Gardner, Pharm.D.
Professeur agrégé
Département de psychiatrie et
Collège de pharmacie
Université de Dalhousie
Halifax (Nouvelle-Écosse)

James Bowen, B.pharm., M.Sc.
Résultats cliniques et évaluations
économiques
Eli Lilly Canada, Inc.
Toronto (Ontario)

Serge Gauthier, A.B.Neur., F.R.C.P.C.
Professeur et directeur
Unité de recherche sur la maladie d'Alzheimer
Centre McGill d'études sur le vieillissement
Verdun (Québec)

Simon Cheung, B.Sc.
AstraZeneca Canada Inc.
Mississauga (Ontario)

D. William Molloy, M.B., B.Ch., B.A.O.,
M.R.C.P.I., F.R.C.P.C.
Professeur de médecine, Université McMaster
Chef du Centre d'études sur le vieillissement
St. Peter's/McMaster
Hamilton (Ontario)

Examineurs du Conseil consultatif scientifique de l'OCCETS

Robert Coté, M.D.
Neurologue, Division de neurologie
Université McGill
Hôpital général de Montréal
Montréal (Québec)

Kenneth Marshall, M.D., B.A., M.S.C.,
F.R.C.P.C., F.C.F.P.
Professeur de médecine familiale (à la retraite)
Université de Western Ontario
London (Ontario)

Le présent rapport est un examen d'articles, d'études, de documents et d'autres renseignements publiés (regroupés sous l'appellation « documentation d'origine ») auxquels l'OCCETS a pu avoir accès. L'OCCETS ne peut donner l'assurance, ni être tenu responsable, de l'exactitude du contenu de la documentation d'origine sur laquelle se fonde le rapport; l'OCCETS décline également toute responsabilité quant à la qualité, la propriété, l'inexactitude ou le bien-fondé des énoncés, renseignements ou conclusions qui figurent dans la documentation d'origine.

L'OCCETS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'OCCETS, et non celle des membres de ses conseils ou des examineurs.

Paternité de l'ouvrage

À titre de directeur de projet, Keng Ho Pwee a participé à toutes les étapes du déroulement. Il a dirigé l'élaboration du protocole de recherche, supervisé l'analyse documentaire, examiné les articles, sélectionné les études pertinentes, évalué leur qualité, extrait et traité les données, et synthétisé les résultats dans le document clinique, de la version préliminaire à la version finale, et il a répondu aux questions des examinateurs.

Vijay K. Shukla a participé à l'élaboration de l'idée fondamentale et du protocole de recherche. Il a également participé à la sélection, à l'évaluation de la qualité et à l'extraction des données des études retenues aux fins du présent projet. Il a également collaboré avec l'auteur principal à la rédaction des versions préliminaires du rapport, à la préparation des réponses destinées aux examinateurs et à la rédaction du rapport final.

Nathan Herrmann a défini les questions et le centre d'intérêt de l'étude. Il a également participé à la définition de la stratégie de recherche, à l'interprétation des résultats et à la rédaction et à la révision du rapport final.

Becky Skidmore a conçu et exécuté la recherche documentaire, rédigé la section sur la méthodologie et l'annexe connexe sur la recherche documentaire, et elle a vérifié et structuré la bibliographie.

Remerciements

Le D^r Pwee aimerait remercier tous les membres du personnel et les amis de l'OCCETS de leurs enseignements, conseils et appui pendant son séjour à l'OCCETS. Des remerciements s'adressent également à M^{me} Dorothy Rhodess, d'IMS Health, qui a bien voulu transmettre des données pertinentes.

Conflits d'intérêts

Keng Ho Pwee, Vijay K. Shukla et Becky Skidmore n'ont aucun conflit d'intérêts à déclarer.

Nathan Herrmann a touché des honoraires à titre de conférencier et il a bénéficié de fonds de recherche de Janssen-Ortho, Eli-Lilly et Astra-Zeneca.



Les antipsychotiques de nouvelle génération dans l'agitation liée à la démence

Appellations de la technologie

Les antipsychotiques de nouvelle génération olanzapine (Zyprexa®) et rispéridone (Risperdal®).

Maladie/trouble

La démence se caractérise par l'affaiblissement progressif de l'ensemble des fonctions intellectuelles, comme le langage, la compréhension, la mémoire et l'apprentissage, ainsi que par des modifications du comportement. La présente étude est centrée sur l'agitation (excitation psychomotrice accompagnée de tension et d'irritabilité) qui se manifeste chez les personnes souffrant de démence.

Description de la technologie

Les antipsychotiques atypiques forment une nouvelle génération de médicaments conçus pour éviter les effets secondaires néfastes causés par les antipsychotiques classiques. Les antipsychotiques peuvent être utilisés pour traiter l'agitation liée à la démence, en règle générale à la suite de modifications du milieu ou du comportement, ou en parallèle avec ces modifications. Les antipsychotiques de nouvelle génération disponibles au Canada sont la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone et la quétiapine. Seule la rispéridone est approuvée dans le traitement des troubles de comportement associés à la démence.

Le sujet

L'agitation liée à la démence (ALD) constitue une source de stress pour les prestataires de soins car elle altère la qualité de vie des malades. Les antipsychotiques classiques causent un certain nombre d'effets indésirables incapacitants, notamment des symptômes extrapyramidaux. Même si l'efficacité et l'innocuité des antipsychotiques de nouvelle génération ne sont pas établies dans tous les cas, le nombre d'ordonnances et les indications les concernant sont en hausse constante.

Objectifs de l'évaluation

La présente évaluation représente un examen critique des données probantes sur l'efficacité et l'innocuité des antipsychotiques de nouvelle génération, comparativement au placebo et aux antipsychotiques classiques, dans la prise en charge de l'ALD.

Le présent résumé est tiré d'un rapport exhaustif d'évaluation d'une technologie de la santé disponible sur le site Web de l'OCCETS (www.ccohta.ca) : Pwee KH, Shukla VK, Herrmann N, Skidmore B. **L'emploi des antipsychotiques de nouvelle génération dans l'agitation liée à la démence : une étude méthodique.**

Méthode

L'étude comprend une recherche documentaire systématique visant à relever la documentation publiée et la documentation grise pertinentes. Tous les essais cliniques pertinents comptant des personnes souffrant d'ALD ont été retenus. Dans l'ensemble, sept essais cliniques randomisés et contrôlés portant sur l'olanzapine ou la rispéridone satisfont aux critères de sélection aux fins de l'examen.

Conclusions

- L'efficacité de l'olanzapine en injection intramusculaire dans l'atténuation rapide de l'ALD est comparable à celle du lorazépam (une benzodiazépine) et meilleure que celle du placebo, chez des personnes âgées institutionnalisées. Les effets indésirables se manifestant dans les 24 heures sont semblables dans les trois groupes d'intervention.
- Les données probantes sur l'efficacité à long terme (de six à 12 semaines) de l'olanzapine et de la rispéridone chez des personnes âgées, évaluée par des échelles d'observation comportementale, par rapport au placebo, ne sont pas uniformes : certains essais font état de bienfaits alors que d'autres n'en constatent pas. Les deux médicaments provoquent certains types d'effets indésirables.
- Deux essais cliniques de 12 semaines auprès de personnes âgées souffrant d'ALD comparent la rispéridone à l'antipsychotique classique halopéridol. L'efficacité des deux médicaments est du même ordre. Toutefois, les symptômes extrapyramidaux sont beaucoup plus fréquents à la suite de l'emploi d'halopéridol.
- De par sa nature chronique, l'ALD nécessite souvent un traitement échelonné sur des années; pourtant, les essais cliniques à ce jour sont relativement brefs (de six à 12 semaines).
- Dernièrement, Santé Canada a diffusé une mise en garde concernant l'utilisation de la rispéridone chez les personnes âgées atteintes de démence, qui serait associée à un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux.
- Comparativement aux options thérapeutiques d'usage établi, les antipsychotiques de nouvelle génération sont dispendieux. Des analyses coût-efficacité permettraient de préciser les coûts et bienfaits relatifs.

Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS)

600-865, avenue Carling, Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8 Tél. : (613) 226-2553 Téléc. : (613) 226-5392 www.ccohta.ca

L'OCCETS est un organisme de recherche en santé, indépendant et sans but lucratif, financé par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux.

RÉSUMÉ

Le sujet

Même si elle est avant tout caractérisée par un déficit cognitif, la démence s'accompagne également de symptômes comportementaux et psychologiques qui alourdissent la morbidité. Ces symptômes ont des répercussions de taille sur le patient, ses prestataires de soins et le système de santé. Pour ce qui est de l'agitation liée à la démence (ALD), les antipsychotiques constituent le traitement médicamenteux de première intention lorsque les mesures non pharmacologiques se révèlent insuffisantes. Les antipsychotiques de nouvelle génération ont été mis au point en tant que solution de rechange aux antipsychotiques classiques dans l'espoir d'améliorer l'efficacité et de diminuer les effets indésirables dans la prise en charge de la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques. Les antipsychotiques atypiques disponibles à l'heure actuelle au Canada sont la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone et la quétiapine. Au moment de la rédaction du présent rapport, seule la rispéridone était approuvée au Canada dans le traitement des troubles comportementaux observés dans la démence.

Objectifs

La présente étude méthodique a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des antipsychotiques de nouvelle génération dans la prise en charge de l'ALD. Les antipsychotiques de nouvelle génération en question sont l'amisulpride, la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone, le sertindole, la ziprasidone et la zotépine.

La méthode

Il s'agit d'une étude méthodique d'essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR) comparant dans une perspective prospective un antipsychotique atypique au placebo, à un antipsychotique classique ou à un autre antipsychotique atypique dans la prise en charge de l'ALD. Dans le cadre de l'examen, la qualité des essais cliniques a été évaluée à l'aide de l'échelle Jadad.

Les résultats

Sept des 36 études présumément pertinentes relevées satisfont aux critères de sélection. Parce qu'elles ne sont disponibles que sous forme de résumé, deux de ces études ont été jugées comme étant de piètre qualité; la qualité des cinq autres études va de moyenne à élevée. Même si huit antipsychotiques de nouvelle génération sont disponibles à l'heure actuelle, les articles pertinents relevés ne portent que sur deux d'entre eux.

Olanzapine : En injection intramusculaire (IM), tant l'olanzapine (2,5 mg et 5,0 mg) que le lorazépam (1,0 mg) sont efficaces dans la réduction rapide (en deux heures) de l'agitation (soit une amélioration de 40 % du score PANSS-EC) chez des résidents de centres d'accueil et d'hébergement (CAH). Le nombre nécessaire à traiter (NNT), accompagné de l'intervalle de confiance de 95 (IC de 95 %), est de 4 (IC de 95 % : 3 à 13) quant à l'olanzapine 2,5 mg IM, de 3 (IC de 95 % : 2 à 8) pour ce qui est de l'olanzapine 5,0 mg IM et de 3 (IC de 95 % : 2 à 6) en ce qui a trait au lorazépam 1,0 mg IM. Sur le plan de la fréquence des effets indésirables dans les 24 heures de l'injection, il n'y a pas de différence remarquable entre l'olanzapine et le placebo. En ce qui concerne le traitement continu de l'ALD, un ECR démontre que l'olanzapine en

administration orale aux doses de 5 mg/jour et de 10 mg/jour pendant six semaines réduit l'agitation chez des résidents de CAH souffrant de démence. Le NNT de l'olanzapine orale aux doses de 5 mg/jour et de 10 mg/jour est, respectivement, de 3 (IC de 95 % : 2 à 10) et de 5 (IC de 95 % : 3 à 69). L'efficacité de l'olanzapine à raison de 15 mg/jour n'est pas démontrée. Au chapitre des effets indésirables d'importance causés par l'olanzapine, mentionnons la somnolence et l'altération de la démarche.

Risperidone : Parmi les ECR retenus, deux portent sur la rispéridone. L'étude RIS-US-63 révèle que, pendant 12 semaines de traitement, la rispéridone en administration orale (1 mg/jour et 2 mg/jour) produit une réponse clinique (définie après coup comme étant une réduction d'au moins 50 % du score total BEHAVE-AD) chez des personnes âgées institutionnalisées atteintes de démence. Le NNT de la rispéridone orale aux doses de 1 mg/jour et de 2 mg/jour est, respectivement, de 8 (IC de 95 % : 4 à 68) et de 6 (IC de 95 % : 4 à 16). L'efficacité de la rispéridone à raison de 0,5 mg/jour n'est pas établie. À l'opposé, l'étude RIS-INT-24 ne constate pas de différence notable entre la rispéridone (dose adaptée allant de 0,5 mg à 4 mg/jour) et le placebo d'après la définition, établie au préalable, de la réponse clinique comme étant une réduction d'au moins 30 % du score total BEHAVE-AD. Par contre, en ce qui concerne des paramètres d'intérêt secondaire, comme le domaine de l'agressivité du BEHAVE-AD, le score d'agressivité CMAI et le score d'impression clinique globale (CGI), les chercheurs font état d'une amélioration remarquable. L'analyse des données regroupées des deux études indique que l'écart moyen pondéré de changement de score total BEHAVE-AD, entre le moment initial et le terme de l'étude, entre la rispéridone et le placebo est de -1,80 (IC de 95 % : -3,22 à -0,38).

Trois des 30 décès survenus pendant l'étude RIS-US-63 sont attribués à l'emploi d'un médicament. Les symptômes extrapyramidaux (SEP) sont beaucoup plus nombreux dans le groupe de la rispéridone à la dose de 2 mg/jour que dans le groupe du placebo. Une augmentation de la fréquence, proportionnelle à la dose, de la somnolence, des SEP et de l'œdème périphérique léger a également été observée. Dernièrement, Santé Canada a diffusé une mise en garde concernant le risque accru d'accidents cérébrovasculaires chez les personnes âgées souffrant de démence traitées par la rispéridone.

L'ECR comparant la rispéridone et l'halopéridol ne signale aucun écart d'efficacité notable entre les deux médicaments; toutefois, les SEP sont plus fréquents et plus graves dans le groupe de l'halopéridol. L'étude RIS-INT-24 laisse entrevoir la possibilité d'une détérioration cognitive causée par l'halopéridol, qui n'a pas été observée avec la rispéridone.

Conclusions

- L'efficacité de l'olanzapine en injection intramusculaire dans la réduction rapide de l'ALD est comparable à celle de la benzodiazépine lorazépam et meilleure que celle du placebo, chez des personnes âgées institutionnalisées. Les effets indésirables dans les 24 heures de l'injection sont les mêmes dans les trois groupes d'intervention.
- Les données probantes concernant l'efficacité à long terme (de six à 12 semaines) de l'olanzapine et de la rispéridone chez des personnes âgées, mesurée par des échelles comportementales, par rapport au placebo, ne sont pas uniformes : de vastes essais cliniques récents indiquent des bienfaits cliniques alors que d'anciens essais n'en constatent pas. Les deux médicaments accroissent certains types d'effets indésirables.

- Deux essais cliniques de 12 semaines auprès de personnes âgées souffrant d'ALD comparent la rispéridone et l'antipsychotique classique halopéridol. L'efficacité des deux médicaments est du même ordre. Toutefois, l'halopéridol cause beaucoup plus de symptômes extrapyramidaux.
- De par sa nature chronique, l'ALD nécessite souvent un traitement échelonné sur des années; pourtant, les essais cliniques à ce jour sont relativement brefs (de six à 12 semaines).
- Par comparaison avec les options thérapeutiques établies, les antipsychotiques atypiques sont dispendieux. Le coût pourrait donc être un obstacle à leur utilisation. Des analyses coût-efficacité permettraient de préciser les coûts et avantages relatifs.
- Un vaste ECR comparant la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine, le citalopram (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) et le placebo pendant 36 semaines a été entrepris en 2001 : des données probantes sur l'efficacité comparative de ces médicaments seront disponibles au terme de l'essai en 2006.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	iv
ABRÉVIATIONS.....	viii
1 INTRODUCTION.....	1
1.1 Contexte clinique.....	1
1.2 Épidémiologie	2
1.3 Prise en charge.....	2
1.4 Schémas d'utilisation des médicaments	4
2 OBJECTIFS	6
3 EXAMEN DE L'EFFICACITÉ CLINIQUE	7
3.1 Méthode	7
3.1.1 Recherche documentaire.....	7
3.1.2 Critères de sélection.....	7
3.1.3 Méthodologie de l'examen	9
3.2 Résultats.....	10
3.2.1 Les antipsychotiques atypiques dans l'atténuation rapide de l'ALD.....	15
3.2.2 Les antipsychotiques atypiques dans la prise en charge continue de l'ALD.....	17
3.2.3 Méta-analyse des études RIS-US-63 et RIS-INT-24 où le score BEHAVE-AD constitue le critère de jugement de l'efficacité.....	24
4 DISCUSSION	28
5 CONCLUSION	32
6 RÉFÉRENCES.....	34
Annexe 1 : Bases de données consultées et stratégies de recherche documentaire.....	37
Annexe 2 : Instruments de mesure de l'évolution de l'état de santé des patients souffrant d'ALD	42
Annexe 3 : Fiche d'évaluation de la qualité.....	45
Annexe 4 : Fiche d'extraction des données.....	46
Annexe 5 : Liste des ouvrages de référence rejetés	48

ABRÉVIATIONS

ACES	échelle d'évaluation de l'agitation-calme
AIMS	échelle des mouvements involontaires anormaux
ALD	agitation liée à la démence
AVC	accident vasculaire cérébral
BAS	échelle Barnes d'acathisie
BEHAVE-AD	échelle de cotation de la pathologie comportementale dans la maladie d'Alzheimer
BPRS	échelle d'évaluation psychiatrique abrégée
CAH	centre d'accueil et d'hébergement
CGI	échelle d'impression clinique globale
CMAI	répertoire Cohen-Mansfield sur l'agitation
CMMSE	version cantonaise du mini-examen de l'état mental
DSM-IV-TR	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, quatrième édition, révision textuelle, American Psychiatric Association
ECG	électrocardiogramme
ECR	essai clinique contrôlé et randomisé
EMP	écart moyen pondéré
ESRS	échelle de cotation des symptômes extrapyramidaux
ETS	évaluation de technologies de la santé
É.-U.	États-Unis
FAST	stadification de la capacité fonctionnelle
IIVC	incident indésirable vasculaire cérébral
IM	intramusculaire
MA	maladie d'Alzheimer
MMSE	mini-examen de l'état mental
NINCDS-ADRDA	Institut national des troubles neurologiques, des troubles de la parole et de l'ouïe et de l'accident vasculaire cérébral – Association de la maladie d'Alzheimer et des troubles connexes
NNT	nombre nécessaire à traiter [<i>number needed to treat</i> (nombre de malades à traiter pour que ce soit plus avantageux que l'intervention comparatrice)]
NPI/NH	répertoire neuropsychiatrique - version du centre d'accueil et d'hébergement
PANSS-EC	items sur l'excitation de l'échelle du syndrome positif et négatif
RR	risque relatif
SAS	échelle Simpson-Angus
SCPD	symptômes comportementaux et psychologiques de la démence
SEP	symptômes extrapyramidaux

1 INTRODUCTION

1.1 Contexte clinique

La démence est un trouble mental caractérisé par l'affaiblissement progressif des fonctions intellectuelles. La détérioration intellectuelle se manifeste par une défaillance de la mémoire et d'autres déficits cognitifs, notamment l'aphasie, l'apraxie, l'agnosie^a ou l'altération de la capacité d'exécution¹.

Alors que la défaillance cognitive dans la démence est irrévocable, d'autres symptômes importants, les symptômes comportementaux et psychologiques (SCPD), mobilisent considérablement les ressources en santé. Outre la souffrance, les SCPD entraînent l'institutionnalisation précoce, accroissent les coûts des soins de santé et altèrent beaucoup la qualité de vie du patient, de leur famille et des autres prestataires de soins². Les SCPD ont été définis comme étant « *les signes de la perturbation de la perception, de la pensée, de l'humeur ou du comportement qui se manifestent fréquemment dans la démence* » lors d'une conférence consensuelle internationale organisée par l'Association internationale de psychogériatrie en 1996. À cette conférence, les SCPD ont été répartis en deux groupes : les symptômes évalués habituellement et principalement par des entrevues avec le patient et les membres de la famille, et les symptômes habituellement détectés par l'observation du comportement du patient. Le tableau 1 ci-dessous présente ces symptômes.

Tableau 1 : Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence regroupés selon le mode d'évaluation

Symptômes décelés à l'entrevue avec le patient/la famille	Symptômes détectés par l'observation du comportement du patient
Anxiété Humeur déprimée Hallucinations Délire	Agressivité Cris Fébrilité Agitation Errance Comportements inappropriés du point de vue culturel Désinhibition sexuelle Thésaurisation Imprécation Abattement

Source : Site Web de l'Association internationale de psychogériatrie³

^a Aphasie : détérioration de la fonction du langage (DSM-IV-TR, 2000); apraxie : altération de l'aptitude à exécuter des activités motrices bien que la capacité motrice, la fonction sensorielle et la compréhension de la tâche demandée soient intactes (DSM-IV-TR, 2000); agnosie : défaut de reconnaître ou de cerner la nature des objets bien que la fonction sensorielle soit intacte (DSM-IV-TR, 2000); capacité d'exécution : suppose la capacité de concevoir de façon abstraite et de planifier, entreprendre, séquencer, surveiller et cesser des comportements complexes (DSM-IV-TR, 2000).

Au nombre des SCPD, l'agitation nécessite souvent une intervention parce qu'elle cause de la détresse chez le patient et les prestataires de soins. Le terme agitation renvoie à l'activité motrice excessive chez une personne animée d'une tension intérieure et elle est caractérisée par un groupe de symptômes connexes, dont l'anxiété et l'irritabilité, la fébrilité motrice et la vocalisation anormale. Souvent, ces symptômes s'accompagnent de comportements tels faire les cent pas, errer, céder à l'agression, crier et une attitude perturbatrice nocturne⁴. Une autre définition de l'agitation veut que cette manifestation ne soit pas due aux besoins apparents ni à la confusion du patient⁵.

Dans la démence, l'agitation peut découler directement de la maladie ou de multiples autres éléments, notamment le délire, la douleur ou un autre malaise ou souffrance causé par un problème médical, la prise de médicaments (reliée au médicament, reliée à une interaction médicamenteuse, reliée au retrait d'un médicament), à des stressors du milieu ou psychosociaux ou à un syndrome neuropsychiatrique (psychose, dépression, anxiété, insomnie ou syndrome des états crépusculaires)⁶. Ici, nous ne tenons pas compte de l'agitation découlant d'une cause réversible ou du délire, dont la prise en charge serait axée sur la cause sous-jacente.

La démence, d'origine diverse, peut être de plusieurs types. Les formes les plus fréquentes sont la démence dans la maladie d'Alzheimer (MA) et la démence vasculaire. Parmi les causes plus rares, mentionnons la maladie de Parkinson et d'autres affections médicales, le traumatisme crânien et des substances comme l'alcool, les toxines ou les drogues¹.

1.2 Épidémiologie

Une enquête de 1991, l'Étude sur la santé et le vieillissement au Canada, estime que la prévalence de la démence chez les Canadiens de plus de 65 ans est de 8,0 %⁷. En supposant que la prévalence soit demeurée stable, il y avait, en 2001 au Canada, plus de 300 000 personnes âgées de 65 ans ou plus atteintes de démence, et ce nombre va probablement grandissant au fil du vieillissement de la population. Selon la même enquête, la prévalence globale de la MA était alors de 5,1 % et celle de la démence vasculaire de 1,5 %⁷.

En ce qui concerne les SCPD, diverses études évaluent que de 23 % à 79 % des personnes souffrant de démence en CAH ont des comportements qui posent des problèmes aux prestataires de soins, à la famille et à eux-mêmes⁸. D'après une étude, 90 % des patients souffrant de démence reliée à la maladie d'Alzheimer manifestent des troubles de comportement au cours de la maladie⁹.

1.3 Prise en charge

Étant donné que l'agitation liée à la démence (ALD) peut avoir plusieurs causes, la prise en charge doit essentiellement s'amorcer par l'évaluation complète du patient en vue de déceler la cause et de régler les problèmes réversibles. Bon nombre de lignes directrices sur la prise en charge de l'ALD soulignent, en règle générale, l'importance des mesures non pharmacologiques, en recommandant qu'elles soient mises en œuvre d'abord ou appliquées en parallèle avec le

traitement médicamenteux, si l'agitation n'est pas que légère. Le traitement non pharmacologique peut englober des modifications du milieu ou du comportement. Le traitement médicamenteux n'est recommandé que lorsque les autres stratégies ont échoué, ou en première intention si l'agitation est grave^{6,10}.

Le traitement pharmacologique de l'agitation fait intervenir un certain nombre de médicaments. Parmi les médicaments prescrits dans le traitement des troubles du comportement chez la personne âgée souffrant de démence, mentionnons les antipsychotiques/neuroleptiques, les anxiolytiques, les antidépresseurs sérotoninergiques et les antihistaminiques. Les antipsychotiques et les benzodiazépines sont les médicaments les plus fréquemment utilisés.

L'apparition d'effets indésirables, particulièrement les symptômes extrapyramidaux (SEP) comme le pseudoparkinsonisme, la dystonie, l'acathisie et la dyskinésie tardive, limite l'utilisation des antipsychotiques ou neuroleptiques classiques. Par ailleurs, les effets indésirables comme la somnolence et l'hypotension orthostatique accroissent le risque de chutes, ce qui est particulièrement préoccupant dans cette population où la majorité des personnes sont âgées.

Les antipsychotiques de nouvelle génération ont été mis au point dans l'espoir de disposer d'agents efficaces là où les médicaments traditionnels ne le sont pas et qui exerceraient aussi un effet sur les symptômes négatifs dans la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques, pour pallier l'insuffisance des antipsychotiques traditionnels à cet égard. Appelés également « atypiques », « non traditionnels » ou « de nouvelle génération », ces antipsychotiques ont en outre été conçus dans l'intention de diminuer les effets indésirables, particulièrement les SEP. Ces particularités relèveraient de l'antagonisme dopaminergique et sérotoninergique¹¹.

Les antipsychotiques atypiques font preuve d'une affinité beaucoup plus grande pour les récepteurs sérotoninergiques 2A que pour les récepteurs dopaminergiques D₂; ils sont également dotés d'une affinité, à divers degrés, pour les récepteurs muscariniques, dopaminergiques D₁ et adrénergiques centraux¹². Par opposition à cette théorie des « multirécepteurs », une autre hypothèse veut que la faible affinité à l'endroit des récepteurs D₂ de la dopamine soit responsable à elle seule de l'activité antipsychotique inédite¹³.

En ce qui concerne l'innocuité, les SEP, les troubles de mouvement et les effets indésirables observés avec les antipsychotiques typiques peuvent également être induits par les antipsychotiques atypiques¹⁴. Les effets indésirables documentés englobent aussi des effets métaboliques comme le gain pondéral^{15,16}, le risque connexe de diabète^{16,17} et l'élévation des triglycérides sériques¹⁶. Ont de plus été signalés l'arythmie cardiaque et l'allongement de l'intervalle QT¹⁸. Enfin, citons l'agranulocytose, effet indésirable grave associé à la clozapine, qui nécessite la surveillance hématologique constante lorsque le médicament est utilisé¹⁹.

Le tableau 2 énumère certains antipsychotiques de nouvelle génération.

Tableau 2 : Antipsychotiques atypiques (appellation commerciale entre parenthèses)

Amisulpride (Solian [®])	Rispéridone (Risperdal [®])
Clozapine (Clozaril [®])	Sertindole (Serdolect [®])
Olanzapine (Zyprexa [®])	Ziprasidone (Zeldox [®])
Quétiapine (Seroquel [®])	Zotépine (Zoleptil [®])

Source: Site Web du Centre for Evidence Based Mental Health²⁰

Certains experts recommandent le recours à un antipsychotique de nouvelle génération dans la prise en charge tant à long terme que dans la phase aiguë de l'ALD chez les personnes âgées⁶. Au Canada, la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone et la quétiapine sont les antipsychotiques de nouvelle génération disponibles actuellement. Au moment de la rédaction du présent rapport, seule la rispéridone était approuvée au Canada dans le traitement des troubles de comportement chez les personnes souffrant de démence²¹.

1.4 Schémas d'utilisation des médicaments

IMS Health enquête continuellement auprès des médecins et des pharmaciens pour recueillir de l'information sur les schémas de prescription et d'utilisation des médicaments en cours. Le bureau canadien d'IMS Health a transmis à l'OCCETS les plus récentes données disponibles (de 1996 à 2001) sur l'utilisation de l'olanzapine, de la rispéridone et de la quétiapine au Canada [entretien personnel du 23 janvier 2002 avec Dorothy Rhodes, IMS Health, Pointe-Claire (Québec)]. Les données révèlent que l'utilisation d'olanzapine, de rispéridone et de quétiapine s'est accrue considérablement pendant cette période (voir les figures 1 et 2).

Figure 1 : Estimation du nombre d'ordonnances d'olanzapine (OLN), de rispéridone (RIS) et de quétiapine (QUT) exécutées dans les pharmacies canadiennes de 1996 à 2001

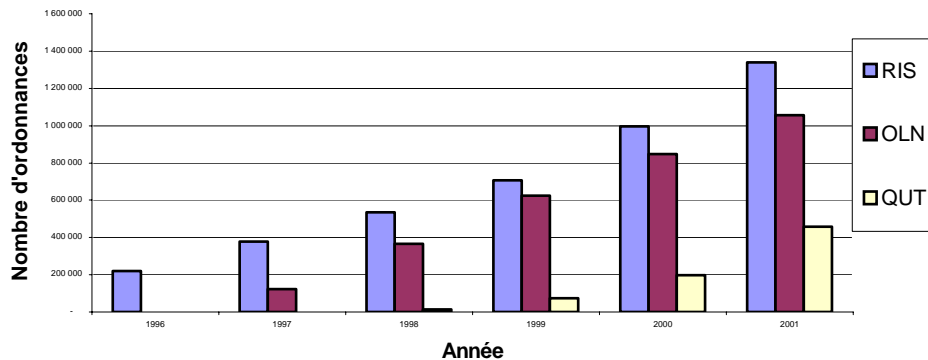
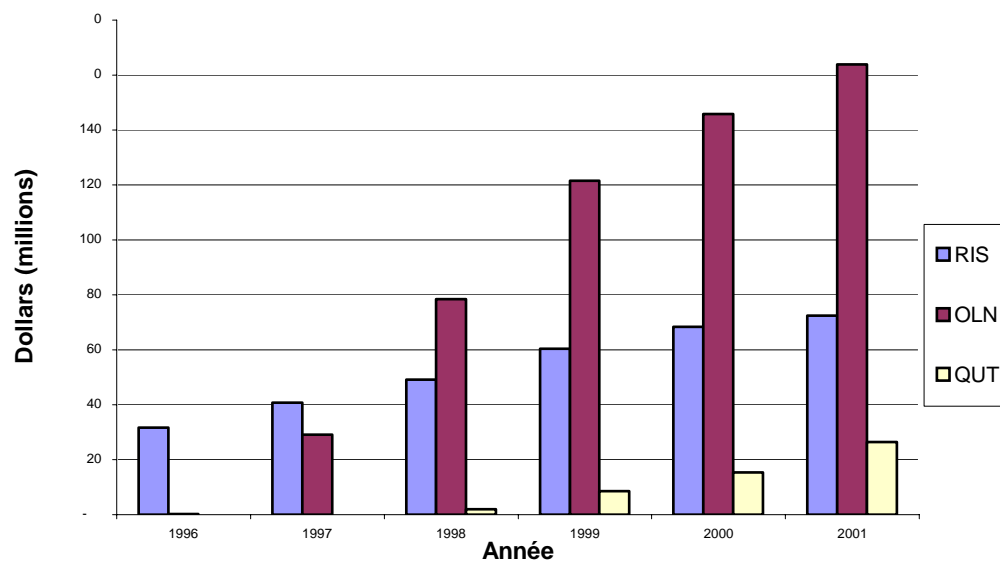


Figure 2 : Frais d'acquisition d'olanzapine (OLN), de rispéridone (RIS) et de quétiapine (QUT) dans les pharmacies et hôpitaux canadiens de 1996 à novembre 2001



2 OBJECTIFS

La présente étude a pour objectif d'examiner de façon critique, selon la méthode de la synthèse des données les plus concluantes, au regard de la prise en charge de l'ALD :

1. les données probantes sur l'*efficacité* comparative des antipsychotiques de nouvelle génération, du placebo, des antipsychotiques classiques et d'autres antipsychotiques atypiques;
2. les données probantes sur l'*innocuité* comparative des antipsychotiques de nouvelle génération, du placebo, des antipsychotiques classiques et d'autres antipsychotiques atypiques.

3 EXAMEN DE L'EFFICACITÉ CLINIQUE

3.1 Méthode

3.1.1 Recherche documentaire

La documentation publiée a été répertoriée en consultant un certain nombre de bases de données (voir l'annexe 1). C'est par le système DIALOG[®] que la recherche s'est effectuée dans MEDLINE[®], EMBASE[®], PsycINFO[®], AgeLine, BIOSIS Previews[®], Pascal et ToxFile, et en établissant des alertes/mises à jour périodiques dans MEDLINE[®], EMBASE[®] et PsycINFO[®] tout au long du projet. La recherche a été limitée aux années de publication suivant 1985 (et à la recherche chez l'humain dans la mesure du possible) sans restrictions de langue. La recherche s'est étendue à la version sur cédérom de The Cochrane Library, recherche actualisée au fil de la parution de nouveaux numéros.

La documentation grise a été relevée en consultant le site Web d'organisations d'évaluation des technologies de la santé (ETS) et d'organisations connexes et leurs bases de données. Google^{MC} et d'autres moteurs de recherche sur Internet ont été mis à contribution pour obtenir d'autres renseignements dans le réseau. La recherche s'est poursuivie par le dépouillement manuel de la bibliographie et du résumé de certains documents et actes de conférence, et en communiquant avec des organisations et des experts dans le domaine. Enfin, les auteurs ont communiqué avec le fabricant des divers antipsychotiques atypiques pour obtenir de l'information concernant des études inédites.

3.1.2 Critères de sélection

a) Type d'études

Tous les ECR publiés ou inédits, de structure parallèle ou en chassé-croisé, ont été pris en considération. Des études de cohorte prospectives devaient être retenues comme source de données sur l'innocuité à long terme advenant qu'aucun ECR n'examine cet aspect. Les études publiées sous forme de résumé étaient également admissibles. Aucune restriction n'a été imposée quant à la langue de publication.

b) Type de participants

Toutes les études comptant des patients souffrant d'ALD ont été retenues, quel que soit l'âge ou le sexe des patients.

Critères diagnostiques de la démence

Le diagnostic de démence est posé selon des points de repère cliniques. Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'American Psychiatric Association, quatrième édition, révision textuelle (DSM-IV-TR) énumère les critères diagnostiques de la démence, répartis selon l'étiologie¹. Le tableau 3 présente les signes essentiels (tous doivent être présents) à l'établissement du diagnostic de démence. Lorsque ces critères ne sont pas utilisés, d'autres modes d'évaluation généralement admis (p. ex., le mini-examen de l'état mental, une évaluation psychiatrique, une évaluation médicale, une évaluation psychologique) de la démence ont été utilisés.

Tableau 3 : Critères diagnostiques de la démence (conformité à tous les critères)

- Déficit cognitif multiple : défaillance de la mémoire accompagnée d'au moins un des signes suivants : aphasie, apraxie, agnosie, perturbation de la capacité exécutoire.
- Le déficit altère le fonctionnement professionnel ou social, et représente une détérioration du niveau antérieur de fonctionnement, plus élevé.
- Le déficit ne se manifeste pas exclusivement pendant un délire.

Source : DSM-IV-TR¹

Critères diagnostiques de l'agitation

Le DSM-IV-TR n'indique pas de critères diagnostiques de l'agitation dans la démence. Par contre, de récentes lignes directrices britanniques sur la prise en charge de l'agitation liée à la démence font état d'une description de l'agitation d'usage courant, à savoir « [...] une activité motrice excessive accompagnée d'un sentiment de tension intérieure, caractérisée par une nuée de symptômes connexes, dont l'anxiété et l'irritabilité, la fébrilité motrice et la vocalisation anormale. Ces symptômes sont souvent conjugués à des comportements comme faire les cent pas, errer, faire preuve d'agressivité, crier et les perturbations nocturnes »⁴. Dans l'examen documentaire, lorsque cette définition de l'agitation dans la démence n'était pas utilisée, nous avons accepté d'autres indications comme la description des manifestations de l'agitation.

Il existe une multitude d'échelles psychométriques pour évaluer le déficit cognitif, les SCPD et les SEP. L'annexe 2 renferme une brève description des échelles pertinentes utilisées dans les études qui font l'objet du présent examen.

c) Type d'interventions

Les essais cliniques ont été retenus s'ils comparaient n'importe lequel des antipsychotiques atypiques au placebo, aux antipsychotiques classiques ou à un autre antipsychotique de nouvelle génération dans la prise en charge de l'ALD. Les essais cliniques étudiant l'utilisation d'antipsychotiques atypiques soit à long terme, soit à brève échéance, ont été examinés.

d) Critères de rejet

Ont été exclues les études dans lesquelles une cause réversible de l'agitation, comme une infection, une réaction à un médicament ou la déshydratation, n'a pas été écartée au moment de l'admission des participants ainsi que les études où la possibilité que le délire soit la cause de l'agitation n'a pas été écartée. Lorsque ces renseignements n'étaient pas disponibles dans le compte rendu, une analyse de sensibilité a été prévue qui porterait sur l'information de ces études, advenant qu'une méta-analyse des résultats ait été exécutée.

3.1.3 Méthodologie de l'examen

a) **Sélection des études présumément pertinentes**

Chacun de leur côté, deux examinateurs ont passé en revue les mentions et les résumés, et ont rejeté les articles non pertinents. C'est à cette étape que les exposés de cas, les articles de synthèse et les études sans rapport avec l'utilisation d'antipsychotiques atypiques dans l'ALD ont été écartés.

b) **Sélection des documents pertinents**

Les documents présumément pertinents ont été obtenus auprès de bibliothèques. Deux examinateurs ont procédé, de façon indépendante, à la sélection finale des comptes rendus. C'est par la discussion que les désaccords concernant la sélection des documents ont été réglés. Un tiers a été chargé de trancher en cas de divergence persistante.

c) **Évaluation de la qualité**

La qualité de la présentation de l'information dans les documents retenus a été évaluée à l'aide de l'échelle Jadad, qui porte sur le caractère approprié de la randomisation et du double insu, ainsi que sur les abandons et les retraits. La dissimulation de l'affectation des ressources a également été évaluée (voir l'annexe 3). Deux examinateurs ont évalué la qualité de façon indépendante. Encore là, le désaccord a été réglé par la discussion. Un tiers a été chargé de trancher advenant une divergence persistante.

d) **Extraction des données**

Chacun de leur côté, deux examinateurs ont extrait les données sur les caractéristiques des participants, la nature de l'intervention et l'évaluation des résultats (voir la fiche d'extraction des données à l'annexe 4). Le désaccord a été réglé par la discussion. Un tiers a été chargé de trancher en présence de divergence persistante.

e) **Analyse statistique**

Le regroupement des résultats n'a été possible qu'au regard d'un seul paramètre. Avant le regroupement des données, les études ont été examinées pour déceler une hétérogénéité clinique, et le test X^2 a été exécuté pour déterminer l'hétérogénéité statistique. L'analyse a été effectuée à l'aide du logiciel Cochrane's Review Manager²². Dans la mesure du possible, l'analyse porte sur des données conformes au principe de vouloir traiter. Lorsque cela n'a pas été possible, les données obtenues au terme de la période d'évaluation concernant les personnes ayant terminé l'étude ont été utilisées. Lorsque le regroupement des données a été impossible, nous avons opté pour une synthèse qualitative globale, qui a pris la forme notamment d'une description textuelle (et d'une présentation tabulaire) des caractéristiques des études, dont les caractéristiques de la population à l'étude, des interventions et des groupes témoins/comparateurs et l'évaluation de la qualité.

Dans certains cas, les données statistiques pour lesquelles l'erreur type ou l'écart type a été publié ont été converties en intervalles de confiance de 95 % pour faciliter l'interprétation. Le cas échéant, le nombre nécessaire à traiter (NNT) a été calculé à l'aide du logiciel Confidence Interval Analysis²³. Tous les NNT ont été arrondis.

3.2 Résultats

Deux examinateurs ont passé en revue le titre et le résumé de toutes les mentions relevées dans les diverses sources d'information (bases de données bibliographiques, recherches documentaires sur Internet, industrie, dépouillements manuels, etc.); ils ont ainsi recensé 36 articles présumément pertinents (dont deux résumés). Parmi ceux-ci, sept articles ont été sélectionnés par les deux examinateurs. La figure 3 illustre la sélection des études pertinentes. La liste des études rejetées figure à l'annexe 5. La sélection n'a fait l'objet d'aucun désaccord entre les deux examinateurs.

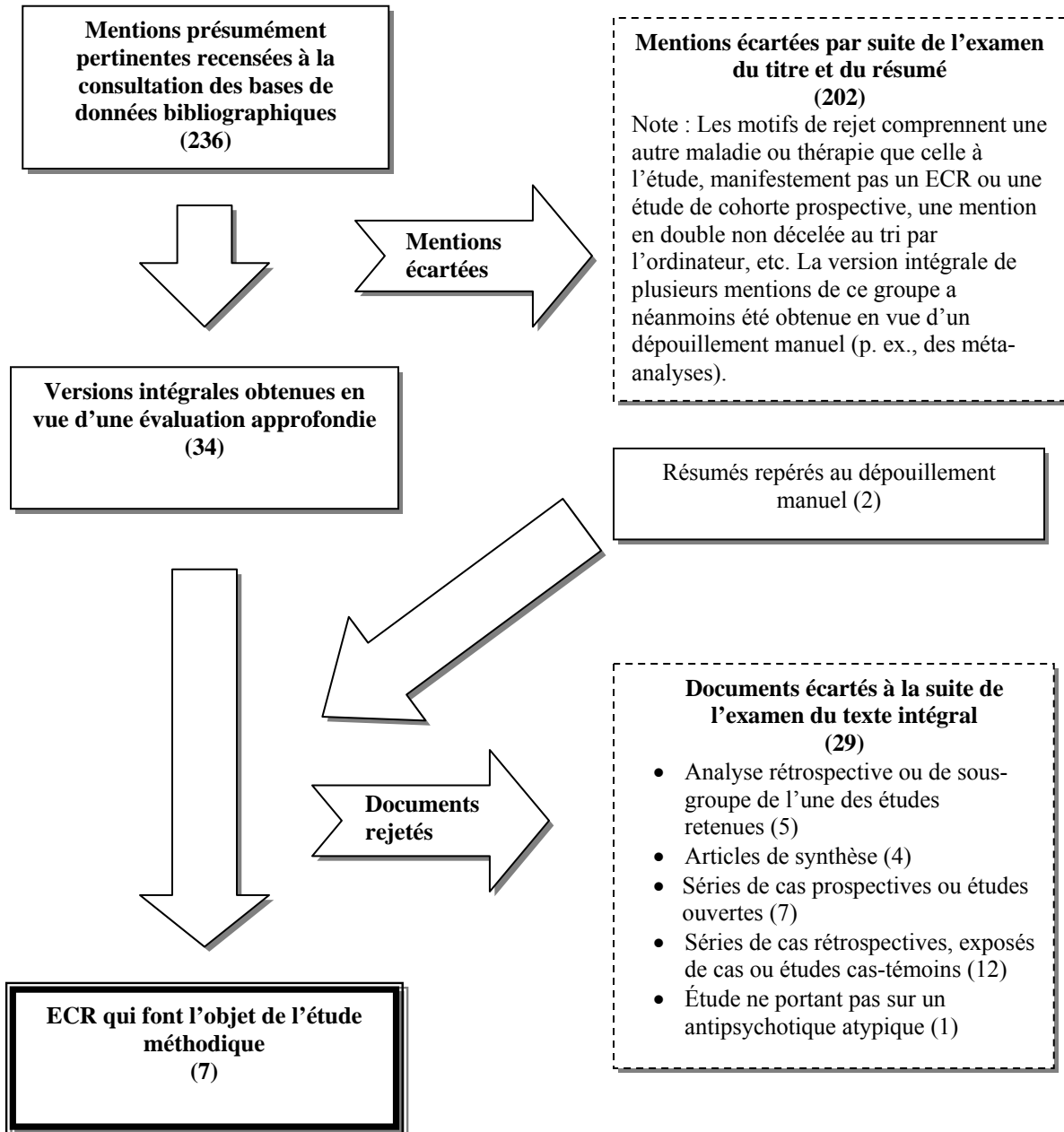
Parmi les sept articles retenus, les essais menés par Satterlee et collab.²⁴ et Kirwan et collab.²⁵ ne sont que brièvement décrits dans un résumé. Deux autres sources de référence^{26,27} renferment plus de renseignements sur l'étude de Satterlee et collab. Néanmoins, les données extraites de ces deux essais sont limitées.

Les sept comptes rendus en question font état d'un ECR sur l'olanzapine ou la rispéridone. Aucun ECR sur l'amisulpride, la clozapine, la quétiapine, le sertindole, la ziprasidone ou la zotépine dans l'ALD n'a été repéré. Les résultats de l'évaluation de la qualité à l'aide de l'échelle Jadad indiquent que les études sont soit de qualité moyenne (score de 3 ou 4), soit de qualité élevée (score de 5), à l'exception des deux résumés jugés de faible qualité (score de 0 à 2). Le degré de concordance entre les deux examinateurs dans l'évaluation de la qualité est de 100 %.

Aucun essai clinique prospectif respectant les critères de sélection n'a été recensé. Une étude longitudinale prospective²⁸ compare la rispéridone et l'halopéridol du point de vue de l'incidence globale de la dyskinésie tardive chez des personnes âgées durant une période de neuf mois. Cependant, la population à l'étude n'est pas limitée à des patients souffrant d'ALD; elle est formée de personnes souffrant d'un trouble psychiatrique, quel qu'il soit, pour lequel un neuroleptique est indiqué.

Le tableau 4 renferme des renseignements sur les essais retenus, soit quatre essais sur la rispéridone et trois essais sur l'olanzapine. Tous les essais ont été financés par l'industrie.

Figure 3 : Sélection des ECR pertinents



Note : Le présent ordigramme ne mentionne pas les sources de référence relevées au dépouillement manuel ou lors des recherches documentaires subséquentes dans les bases de données bibliographiques, sources écartées par la suite.

Tableau 4 : Caractéristiques des essais retenus sur les antipsychotiques atypiques dans l'ALD

Étude (commanditaire)	Type d'essais	Score de qualité (échelle Jadad gamme 0-5)	Participants	Groupes d'intervention	Médicaments en concomitance autorisés	Résultats
2001 Chan et collab. Fondation de recherche Janssen	ECR, double insu, contrôle parallèle	3 points (qualité moyenne) Dissimulation de l'affectation : imprécise	58 patients hospitalisés/ambulatoires; 55 ans et plus; démence (MA, vasculaire ou mixte) et perturbation comportementale (DSM- IV); score d'au moins 4 à un item et d'au moins 3 à un autre item de CMAI; score total d'au moins 8 sur l'échelle BEHAVE-AD	Risperidone en dose adaptée de 0,5-2,0 mg/jour; halopéridol en dose adaptée de 0,5-2,0 mg/jour Durée de 12 semaines	Aucune restriction particulière indiquée; médicaments en concomitance autorisés : lorazépam, chlordiazépoxide, clonazépam, diazépam, hydrate de chloral, benzhexol, donépézil et rivastigmine	CMAI, BEHAVE-AD, CMSSE, AIMS, SAS, BAS, mesures psychométriques, effets indésirables signalés
1999 De Deyn et collab. (RIS- INT-24) Fondation de recherche Janssen	ECR, double insu, contrôle parallèle	5 points (qualité élevée) Dissimulation de l'affectation : appropriée	344 patients institutionnalisés; 55 ans et plus; démence (MA, vasculaire ou mixte) (DSM- IV); score FAST ≥ 4 et score MMSE ≤ 23 ; score total ≥ 8 et cote globale ≥ 1 sur l'échelle BEHAVE-AD	Risperidone en dose adaptée de 0,5-4,0 mg/jour; halopéridol en dose adaptée de 0,5-4,0 mg/jour; placebo Durée de 12 semaines	Lorazépam, limité à 4 jours/semaine x 4 premières semaines de traitement double insu	Principal paramètre : BEHAVE-AD Autres paramètres : CMAI; CGI; MMSE; FAST; ESRS; sommolence; incidents indésirables; signes vitaux; ECG

Tableau 4 suite

1999 Katz et collab. (RIS-US-63) Fondation de recherche Janssen	ECR, double insu, contrôle parallèle	4 points (qualité moyenne) Dissimulation de l'affectation : appropriée	625 personnes en CAH ou hospitalisées à l'unité de soins de longue durée; 55 ans et plus; démence (MA, vasculaire ou mixte) (DSM-IV); score FAST ≥ 4 et score MMSE ≤ 23 ; score total ≥ 8 et cotation globale ≥ 1 sur BEHAVE-AD	Risperidone 0,5 mg/jour; risperidone 1,0 mg/jour; risperidone 2,0 mg/jour; placebo Durée de 12 semaines	Benzotropine pour SEP. Lorazépam (jusqu'à 3 mg/jour pendant maximum 4 jours sur une période de 7 jours) jusqu'à la fin de la semaine 4. Hydrate de chloral si insomnie	Principal paramètre : BEHAVE-AD Autres paramètres : CMAI; CGI; MMSE; FAST; échelle d'autonomie physique; signes vitaux; incidents indésirables; ECG; analyses de laboratoire; ESRS
2002 Kirwan et collab. (résumé) Fondation de recherche Janssen	ECR, double insu, contrôle parallèle	1 point (faible qualité) Dissimulation de l'affectation : imprécise	337 personnes en CAH atteintes de démence (MA, vasculaire ou mixte)	Risperidone solution orale en dose adaptée de 0,5-2,0 mg/jour; placebo Durée de 12 semaines	Non indiqué	Sous-échelles d'agressivité physique et verbale de CMAI, CGI
2002 Meehan et collab. Eli Lilly	ECR, double insu, contrôle parallèle	3 points (qualité moyenne) Dissimulation de l'affectation : imprécise	272 personnes hospitalisées ou en CAH; 55 ans et plus; MA possible ou probable, démence vasculaire ou combinaison des deux (NINCDS-ADRDA ou DSM-IV); score PANSS-EC ≥ 14 ; score ≥ 4 à au moins un item de PANSS; agitation notable du point de vue clinique pour laquelle un traitement par administration parentérale est indiqué	Olanzapine IM 2,5 mg; olanzapine IM 5,0 mg; lorazépam IM 1,0 mg; placebo IM Observation 2 h et 24 h suivant première injection	Non indiqué	Principal paramètre : changement au PANSS-EC 2 h après. Autres paramètres : changement au CMAI et à ACES 2 h après, changement 24 h après à PANSS-EC, BPRS symptomatologie globale et positive, CMAI, ACES, MMSE et CGI-S

Tableau 4 suite

1995 Satterlee et collab. (résumé) Eli Lilly	ECR, double insu, contrôle parallèle	2 points (qualité faible) Dissimulation de l'affectation : imprécise	238 patients ambulatoires âgés de 65 ans ou plus présentant des manifestations psychotiques et comportementales reliées à la MA	Olanzapine 1 à 8 mg/jour; placebo Durée de 8 semaines	Non indiqué	Principal paramètre : innocuité (signes vitaux, incidents indésirables liés au traitement, SEP, SAS, BAS, AIMS, analyses de laboratoire (prolactine), ECG). Paramètre secondaire : efficacité (BEHAVE-AD)
2000 Street et collab. Eli Lilly	ECR, double insu, contrôle parallèle	5 points (qualité élevée) Dissimulation de l'affectation : imprécise	206 personnes âgées en CAH; MA possible ou probable (NINCDS-ADRDA); score ≥ 3 à l'un des items sur l'agitation/agressivité, hallucinations ou délire de NPI/NH	Olanzapine 5 mg/jour; olanzapine 10 mg/jour; olanzapine 15 mg/jour; placebo Durée de 6 semaines	Benzodiazépines autorisées en sauvetage sans dépasser l'équivalent de 4 mg/jour de lorazépam par période de 21 jours pendant le traitement actif	Principal paramètre : changement du score global des symptômes essentiels du NPI/NH : agitation/agressivité, hallucinations et délire Paramètre secondaire : changement du score total NPI/NH, du score des hallucinations et du délire (psychose), du score de chacun des items, du score de perturbation professionnelle d'après les items sur l'agitation/agressivité, hallucinations et délire, du score total BPRS et des sous-échelle, MMSE, SAS, BAS, AIMS, signes vitaux, ECG, analyses de laboratoire

ACES = échelle d'évaluation de l'agitation-calme; AIMS = échelle des mouvements involontaires anormaux; BAS = échelle Barnes d'acathisie; BEHAVE-AD = échelle de cotation de la pathologie comportementale dans la maladie d'Alzheimer; BPRS = échelle d'évaluation psychiatrique abrégée; CGI = échelle d'impression clinique globale; CMAI = répertoire Cohen-Mansfield sur l'agitation; CMMSE = version cantonaise du mini-examen de l'état mental; DSM-IV-TR = Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, quatrième édition, révision textuelle, American Psychiatric Association; ECG = électrocardiogramme; ECR = essai clinique contrôlé et randomisé; ESRS = échelle de cotation des symptômes extrapyramidaux; FAST = stadification de la capacité fonctionnelle; MMSE = mini-examen de l'état mental; NINCDS-ADRDA = Institut national des troubles neurologiques, des troubles de la parole et de l'ouïe et de l'accident vasculaire cérébral – Association de la maladie d'Alzheimer et des troubles connexes; NPI/NH = version CAH du répertoire neuropsychiatrique; PANSS-EC = items sur l'excitation de l'échelle du syndrome négatif et positif; SAS = échelle Simpson-Angus; SEP = symptômes extrapyramidaux

3.2.1 Les antipsychotiques atypiques dans l'atténuation rapide de l'ALD

Un ECR comptant 272 patients hospitalisés et résidents de CAH examine l'efficacité comparative de l'olanzapine, du lorazépam (une benzodiazépine) et du placebo dans l'atténuation rapide de l'ALD²⁹.

L'essai de Meehan et collab.²⁹

L'étude de Meehan et collab.²⁹ évalue l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'olanzapine IM (2,5 mg et 5,0 mg), du placebo IM et du lorazépam IM à la dose de 1,0 mg dans la réduction de la gravité de l'agitation deux heures suivant la première injection. Les patients sont également évalués 4 heures, 6 heures et 24 heures suivant le début de l'étude. S'il était jugé nécessaire, les patients ont reçu une deuxième et troisième injections (à la même dose, puis à la moitié de la dose dans les groupes d'intervention active). Les personnes du groupe du placebo reçoivent l'olanzapine IM à la troisième injection, mais les résultats de ce groupe qui feront l'objet de l'analyse sont ceux constatés avant la troisième injection.

Efficacité deux heures suivant la première injection : Le principal critère de jugement de l'efficacité dans cette étude est le changement moyen du score sur l'échelle PANSS-EC entre le moment de référence et deux heures suivant la première injection. Le changement moyen est de -7,86 (IC de 95 % : -9,3 à -6,4) dans le groupe de l'olanzapine à raison de 2,5 mg; de -8,67 (IC de 95 % : -10,4 à -7,0) dans le groupe de l'olanzapine à la dose de 5,0 mg; de -8,49 (IC de 95 % : -10,1 à -6,9) dans le groupe du lorazépam à raison de 1,0 mg et de -5,27 (IC de 95 % : -6,9 à -3,6) dans le groupe du placebo. L'analyse de la variance de ces scores démontre que l'olanzapine à raison de 5,0 mg ($p < 0,01$), l'olanzapine à raison de 2,5 mg ($p < 0,05$) et le lorazépam à la dose de 1 mg ($p < 0,01$) améliorent de façon notable le score PANSS-EC comparativement au placebo. Dans les deux premières heures, les écarts entre les trois groupes d'intervention active n'ont pas d'importance. Le changement est du même ordre dans les deux premières heures en ce qui concerne le paramètre secondaire de l'agitation (changement du score moyen sur les échelles CMAI et ACES). En ce qui concerne le score CMAI toutefois, il n'y a pas d'écart notable entre l'olanzapine à la dose de 2,5 mg et le placebo. Il convient de noter que l'analyse de la variance n'est pas précédée d'un redressement en fonction de comparaisons multiples et que les résultats sont interprétés en tenant compte de cela.

Une réponse clinique, définie au préalable comme étant une amélioration ≥ 40 % du score initial sur l'échelle PANSS-EC, est observée chez 44 des 66 patients du groupe de l'olanzapine à raison de 5,0 mg (66,7 %; test d'exactitude Fisher; $p < 0,001$ comparativement au placebo), chez 44 des 71 patients du groupe de l'olanzapine à raison de 2,5 mg (62,0 %; test d'exactitude Fisher; $p = 0,006$ comparativement au placebo), chez 49 des 68 patients du groupe du lorazépam à raison de 1,0 mg (72,1 %; test d'exactitude Fisher; $p < 0,001$ comparativement au placebo) et chez 25 des 67 patients du groupe du placebo (37,3 %). Dans les trois groupes d'intervention active, la réponse est beaucoup plus élevée que dans le groupe du placebo. Les écarts entre les groupes d'intervention active sont sans importance.

D'après les chiffres ci-dessus, le NNT en vue d'une réponse clinique (nombre de patients qu'il faut traiter pour obtenir la réponse clinique chez un patient) est de 4 (IC de 95 % : 3 à 13) dans le groupe de l'olanzapine 2,5 mg/jour, de 3 (IC de 95 % : 2 à 8) dans le groupe de l'olanzapine 5,0 mg/jour et de 3 (IC de 95 % : 2 à 6) dans le groupe du lorazépam 1,0 mg.

Efficacité 24 heures suivant la première injection : Un régime thérapeutique offrant une deuxième et troisième injections facultatives, ainsi que l'analyse des résultats fondée sur le principe de la dernière observation, font ressortir la nécessité d'interpréter avec circonspection les résultats obtenus deux heures suivant la première injection. Il est possible que, dans certains cas, l'évaluation ait eu lieu peu après la deuxième ou troisième injection, ce qui a eu pour effet de « gonfler » les scores. Même si le nombre de patients nécessitant une troisième injection est indiqué, on ne sait pas à quel moment les injections ont été administrées. Le fait que les patients du groupe du placebo soient passés à un autre groupe d'intervention à la troisième injection entrave encore plus la comparaison des résultats des groupes d'intervention.

Vingt-quatre heures suivant la première injection, le changement par rapport au moment de référence s'est atténué dans les quatre groupes de l'étude par rapport aux résultats obtenus deux heures suivant l'injection selon les trois instruments de mesure de l'agitation, soit PANSS-EC, CMAI et ACES. Le changement de score CMAI par rapport au moment de référence dans les trois groupes d'intervention active ne diffère pas de façon remarquable de celui dans le groupe du placebo. Par contre, le changement de score ACES par rapport au moment de référence dans les groupes de l'olanzapine à la dose de 5,0 mg et du lorazépam à raison de 1,0 mg diffère toujours de façon notable de celui du groupe du placebo, ce qui n'est pas le cas du changement de score dans le groupe de l'olanzapine à la dose de 2,5 mg. Quant au changement de score PANSS-EC par rapport au moment de référence, il était encore remarquablement différent dans les deux groupes de l'olanzapine comparativement au groupe du placebo, mais pas dans le groupe du lorazépam.

Innocuité : Aucun patient n'a abandonné prématurément l'étude pour cause d'incident indésirable. (Toutefois, des abandons pour cause d'inefficacité sont signalés, en nombre à peu près égal dans les divers groupes d'intervention.) Le changement de score des SEP sur l'échelle SAS entre le moment de référence et le terme de l'étude est sensiblement le même dans les groupes d'intervention active et dans le groupe du placebo. Les incidents indésirables en rapport avec le traitement sont : une blessure accidentelle, un ECG anormal, la céphalée, l'hypertension, la somnolence, la vasodilatation et la bradycardie sinusale. Toutefois, l'incidence de ces effets indésirables ne diffère pas de façon notable entre les groupes du placebo et de l'intervention active. Quant à l'incidence de l'allongement de l'intervalle QT, il n'y a pas d'écart global statistiquement significatif entre les divers groupes. Dans aucun des groupes d'intervention active, les scores MMSE reflétant l'état cognitif n'ont véritablement changé par rapport au moment initial, et aucun changement d'importance n'a été observé dans les scores de changement moyen parmi les quatre groupes. Aucune mention n'est faite d'un suivi des incidents indésirables après les 24 heures de l'étude.

En bref, l'étude de Meehan et collab. indique que, comparativement au placebo, l'olanzapine et le lorazépam IM aux doses utilisées diminuent l'ALD dans les deux heures de l'injection administrée aux patients hospitalisés et résidents de CAH. Le NNT pour obtenir la réponse clinique définie chez un patient est de 4 (IC de 95 % : 3 à 13) dans le groupe de l'olanzapine à la dose de 2,5 mg/jour, de 3 (IC de 95 % : 2 à 8) dans le groupe de l'olanzapine à raison de 5,0 mg/jour et de 3 (IC de 95 % : 2 à 6) dans le groupe du lorazépam à la dose de 1,0 mg. L'amélioration s'estompe dans les 24 heures. L'interprétation des résultats est compromise par les défauts de conception de l'étude et le laxisme méthodologique. Dans les 24 heures de l'injection initiale, les chercheurs ne constatent pas de différence notable entre les divers groupes de l'étude des points de vue des SEP, de l'état cognitif, de l'allongement de l'intervalle QT ou d'autres effets indésirables.

3.2.2 Les antipsychotiques atypiques dans la prise en charge continue de l'ALD

a) *Olanzapine contre placebo*

Deux ECR comparent l'olanzapine en administration orale et le placebo^{24,30}. Il a été impossible de combiner les résultats de ces deux essais car les populations à l'étude diffèrent (des résidents de CAH dans un cas, des patients externes dans l'autre) et l'information concernant l'étude de Satterlee et collab. est limitée.

L'essai clinique de Street et collab.³⁰

L'ECR de Street et collab. (n=206) compare l'efficacité et l'innocuité de l'olanzapine en administration orale à doses fixes (5 mg/jour, 10 mg/jour et 15 mg/jour) et du placebo auprès de 206 résidents de CAH souffrant d'ALD pendant une période de six semaines. Les patients sont évalués toutes les semaines.

Efficacité : Le principal critère de jugement de l'efficacité est le changement moyen entre le moment initial et le terme de l'étude de la somme des scores des items NPI/NH sur les symptômes principaux (total principal) : agitation/agressivité, hallucinations et délire. Le changement moyen est de -7,6 (IC de 95 % : -9,7 à -5,5) dans le groupe de l'olanzapine à la dose de 5 mg/jour, de -6,1 (IC de 95 % : -8,5 à -3,7) dans le groupe de l'olanzapine à la dose de 10 mg/jour, de -4,9 (IC de 95 % : -7,1 à -2,7) dans le groupe de l'olanzapine à la dose de 15 mg/jour et de -3,7 (IC de 95 % : -6,8 à -0,6) dans le groupe du placebo. L'analyse de la variance de ces scores indique que l'olanzapine à raison de 5 mg/jour et de 10 mg/jour amène une amélioration plus grande que celle constatée dans le groupe du placebo.

Une réponse clinique, définie comme étant une réduction ≥ 50 % du total principal NPI/NH par rapport au moment de référence, se manifeste chez 36 des 55 patients du groupe de l'olanzapine à la dose de 5 mg/jour (65,5 %; test d'exactitude Fisher; $p=0,005$ comparativement au placebo), 28 des 49 patients du groupe de l'olanzapine à raison de 10 mg/jour (57,1 %; test d'exactitude Fisher; $p=0,04$ comparativement au placebo), 22 des 51 patients du groupe de l'olanzapine à la dose de 15 mg/jour (43,1 %; test d'exactitude Fisher; $p=0,53$ comparativement au placebo) et 16 des 45 patients du groupe placebo (35,6 %). Ces données révèlent que, dans les groupes de l'olanzapine 5 mg/jour et 10 mg/jour (mais pas dans le groupe de l'olanzapine 15 mg/jour), la réponse est beaucoup plus élevée que dans le groupe du placebo.

D'après les chiffres ci-dessus, le NNT pour obtenir une réponse clinique est de 3 (IC de 95 % : 2 à 10) dans le groupe de l'olanzapine à raison de 5 mg/jour et de 5 (IC de 95 % : 3 à 69) dans le groupe de l'olanzapine à raison de 10 mg/jour. Les auteurs attribuent l'absence d'efficacité réelle dans le groupe de l'olanzapine à raison de 15 mg/jour à des altérations d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique dues à l'âge et à l'évolution neuropathologique de la MA.

Innocuité : Des effets indésirables ont incité 21 patients à se retirer prématurément de l'essai, six dans le groupe de l'olanzapine 5 mg/jour, quatre dans le groupe de l'olanzapine 10 mg/jour, neuf dans le groupe de l'olanzapine 15 mg/jour et deux dans le groupe du placebo.

Les auteurs mentionnent l'absence de changement moyen statistiquement significatif tant sur le plan des SEP, évalués par les échelles SAS, BAS et AIMS, que dans l'analyse par catégorie des incidents indésirables associés au traitement. L'incidence des SEP signalés spontanément est faible dans les groupes de l'olanzapine, et aucun des SEP ne différait de façon statistique de ceux constatés dans le groupe du placebo. Par contre, les scores obtenus aux diverses échelles, la description de l'analyse statistique et l'incidence des SEP ne sont pas mentionnés.

Les incidents indésirables dus au traitement (fréquence $\geq 10\%$ ou beaucoup plus élevée que celle dans le groupe du placebo) sont : une blessure accidentelle, la somnolence, la douleur, une démarche anormale, l'anorexie, l'ecchymose, la fièvre, l'agitation, la perte de poids, la toux accrue, l'œdème périphérique et la nervosité. L'incidence de ces incidents, à l'exception de la somnolence et de la démarche anormale, est sensiblement la même dans tous les groupes. Le gain pondéral des patients traités par l'olanzapine n'est pas remarquablement supérieur à celui observé chez les personnes du groupe du placebo.

Dans les groupes de l'olanzapine, quatre patients ont abandonné prématurément l'étude pour cause de somnolence. En effet, la somnolence est beaucoup plus fréquente dans les groupes de l'olanzapine que dans le groupe du placebo. Le risque relatif (RR) de somnolence dans les groupes de l'olanzapine, comparativement au groupe du placebo, est de 3,8 (IC de 95 % : 1,2 à 12,4) dans le groupe de l'olanzapine à raison de 5 mg/jour, de 4,1 (IC de 95 % : 1,2 à 13,4) dans le groupe de l'olanzapine à raison de 10 mg/jour et de 5,6 (IC de 95 % : 1,8 à 17,8) dans le groupe de l'olanzapine à raison de 15 mg/jour. Une analyse de la covariance destinée à déceler l'impact de la somnolence démontre que celle-ci n'a pas d'effet notable sur les résultats principaux concernant l'efficacité, et que l'effet du traitement demeure statistiquement significatif (c.-à-d., l'amélioration de l'agitation ne découle pas de la somnolence).

La démarche anormale est beaucoup plus fréquente dans les groupes de l'olanzapine à la dose de 5 mg/jour et de 15 mg/jour que dans le groupe du placebo. Le RR de la démarche anormale dans les groupes de l'olanzapine comparativement au groupe du placebo est de 9,2 (IC de 95 % : 1,2 à 68,9) dans le groupe de l'olanzapine à raison de 5 mg/jour et de 8,0 (IC de 95 % : 1,1 à 60,7) dans le groupe de l'olanzapine à raison de 15 mg/jour. Dans le groupe de l'olanzapine à la dose de 10 mg/jour, le RR est de 6,6 (IC de 95 % : 0,84 à 61,5 : en deçà du seuil de signification) par rapport au risque dans le groupe du placebo.

L'utilité des RR, estimés d'après les données de l'étude, est amoindrie par l'étendue des intervalles de confiance, laquelle s'explique par la taille relativement petite des échantillons. (Il convient de noter que ce qui a été présenté comme étant des risques comparatifs dans le compte rendu de l'essai sont, en fait, des ratios d'incidence approchés.)

Les scores MMSE dans les groupes de l'olanzapine ne diffèrent pas véritablement de ceux du moment de référence, ni de ceux dans le groupe du placebo. Il n'y a pas d'écarts d'importance clinique entre les groupes du placebo et de l'olanzapine en ce qui a trait au changement de signes vitaux, de poids ou d'ECG. Enfin, il n'y a pas de différence notable entre le placebo et l'olanzapine en ce qui concerne les effets anticholinergiques.

En bref, l'étude de Street et collab. démontre que l'olanzapine en administration orale à faibles doses (5 mg/jour et 10 mg/jour) réduit l'agitation chez des résidents de CAH souffrant de démence pendant une période de six semaines. Le NNT pour obtenir une réponse clinique est de 3 (IC de 95 % : 2 à 10) dans le groupe de l'olanzapine à la dose de 5 mg/jour et de 5 (IC de 95 % : 3 à 69) dans le groupe de l'olanzapine à la dose de 10 mg/jour. L'olanzapine à raison de 15 mg/jour ne produit pas d'effet remarquable. Il n'y a pas d'écart notable entre l'olanzapine et le placebo des points de vue des SEP, du changement de l'état cognitif, des signes vitaux, du poids, de l'ECG ou des effets anticholinergiques. Les effets indésirables propres à l'olanzapine sont la somnolence et la démarche anormale. Mais les renseignements sur les effets néfastes proviennent de cohortes relativement petites et les renseignements détaillés concernant certains incidents non significatifs sont absents.

L'essai de Satterlee et collab.²⁴ (résumé)

Les renseignements sur l'ECR mené par Satterlee et collab. (n=238) proviennent d'un résumé intégré à un article de fond et de la monographie de l'olanzapine^{26,27}. Il s'agit d'une étude préliminaire effectuée pendant la mise au point précédant l'inscription de l'olanzapine. L'étude évalue l'efficacité et l'innocuité de l'olanzapine en administration orale chez 238 patients externes âgés présentant des manifestations psychotiques et comportementales reliées à la démence dans la maladie d'Alzheimer. Le principal objectif de l'étude consiste à déterminer l'innocuité de l'olanzapine; l'efficacité constitue un objectif secondaire. Cet ordre de priorité des objectifs est fondé sur le fait que la population à l'étude est composée de personnes âgées souffrant de multiples affections et prenant divers médicaments.

L'essai ne parvient pas à démontrer d'écart notable d'efficacité (évaluée à l'aide de l'échelle BEHAVE-AD) entre l'olanzapine (1 à 8 mg/jour; dose d'entretien dominante moyenne de 2,4 mg/jour) et le placebo. L'inefficacité est d'ailleurs à l'origine d'un bon nombre d'abandons; seulement environ 52 % des patients terminent l'étude. Sous l'angle de l'innocuité, il n'y a pas de différence importante entre l'olanzapine et le placebo quant aux effets indésirables liés aux SEP (relevés à l'aide des échelles SAS, BAS et AIMS); aux changements d'ECG (dont la durée de l'espace QT/QT_c); aux signes vitaux; aux changements de poids, ni dans les analyses de laboratoire concernant l'hématologie, les électrolytes, la biochimie et la prolactine. Tant dans les groupes de l'olanzapine que du placebo, l'agitation constitue le principal effet indésirable d'apparition subséquente au traitement. Les données primaires nécessaires à l'évaluation de ces résultats ne sont pas disponibles.

b) Risperidone contre placebo

Deux ECR englobant 969 participants (dont 115 patients sous halopéridol dans un groupe d'intervention de l'un des essais), qui se sont déroulés en Amérique du Nord et en Europe, comparent l'efficacité de la rispéridone et du placebo^{31,32}. L'essai RIS-US-63 de Katz et collab. a été effectué dans des CAH et des hôpitaux de soins de longue durée à divers endroits des États-Unis. L'essai RIS-INT-24 de De Deyn et collab. est une étude internationale auprès de personnes âgées institutionnalisées dans des centres répartis dans sept pays européens et au Canada. Un autre essai, celui de Kirwan et collab.²⁵, comptant 337 résidents de CAH en Australie et en Nouvelle-Zélande, n'a été publié que sous forme de résumé. La société pharmaceutique qui a financé l'essai n'a pu communiquer plus de renseignements à ce sujet.

RIS-US-63³¹

Katz et collab. ont recruté 625 personnes en CAH ou à l'hôpital de soins de longue durée, âgées de 55 ans ou plus, pour évaluer l'effet de la rispéridone sur l'agitation liée à la démence. Les patients ont été traités par la rispéridone en administration orale (0,5 mg, 1,0 mg ou 2,0 mg/jour) ou le placebo pendant 12 semaines.

Efficacité : Dans cette étude, le principal critère de jugement de l'efficacité est le score total sur l'échelle BEHAVE-AD. Le changement de score moyen entre le moment de référence et le terme de l'étude est de -4,8 (IC de 95 % : -6,2 à -3,4) dans le groupe de la rispéridone à la dose de 0,5 mg/jour, de -6,5 (IC de 95 % : -7,9 à -5,1) dans le groupe de la rispéridone à la dose de 1,0 mg/jour, de -6,4 (IC de 95 % : -7,6 à -5,2) dans le groupe de la rispéridone à la dose de 2,0 mg/jour et de -4,2 (IC de 95 % : -5,4 à -3,0) dans le groupe sous placebo. L'analyse de la covariance met en évidence que seuls les participants des groupes de la rispéridone à la dose de 1,0 mg/jour et de 2,0 mg/jour ont bénéficié d'une amélioration importante comparativement aux participants du groupe du placebo.

Une réponse clinique, définie dans une analyse rétrospective comme étant une réduction d'au moins 50 % du score total BEHAVE-AD, est constatée chez 45 % des participants du groupe de la rispéridone à raison de 1,0 mg/jour (67 patients; $p=0,02$ comparativement au placebo), 50 % des participants du groupe de la rispéridone à raison de 2,0 mg/jour (81 patients; $p=0,002$ comparativement au placebo) et 33 % des participants (53 patients) du groupe du placebo. La proportion des participants du groupe de la rispéridone à raison de 0,5 mg/jour ayant présenté une réponse clinique n'est pas indiquée. D'après ces chiffres, le NNT pour obtenir une réponse clinique est de 8 (IC de 95 % : 4 à 68) dans le groupe de la rispéridone à la dose de 1 mg/jour et de 6 (IC de 95 % : 4 à 16) dans le groupe de la rispéridone à la dose de 2 mg/jour.

Une amélioration statistiquement significative à l'évaluation par les échelles CMAI et CGI est constatée dans les groupes de la rispéridone à raison de 1,0 mg/jour et de 2,0 mg/jour, par rapport au placebo, mais pas dans le groupe de la rispéridone à raison de 0,5 mg/jour.

Comme la somnolence et les SEP ont augmenté de façon proportionnelle à la dose, les auteurs ont analysé de nouveau les résultats concernant les patients qui n'ont pas éprouvé ces symptômes. Même à cela, l'amélioration observée chez les patients des groupes de la rispéridone aux doses de 1,0 mg/jour et de 2,0 mg/jour est encore plus grande que celle constatée chez les patients du groupe placebo. Les auteurs concluent que, par conséquent, l'effet de la rispéridone sur les symptômes cibles ne peut être attribué à la somnolence ou aux SEP causés par le médicament.

Il est noté que le nombre de patients présents jusqu'à la fin de l'étude dans chacun des groupes d'intervention ne correspond pas au nombre de patients répartis initialement dans ces groupes. L'écart n'est pas expliqué : il se peut que ces patients se soient retirés à la suite de la randomisation et que l'évaluation terminale n'ait pas eu lieu.

Innocuité : Le nombre d'abandons pour cause d'effets indésirables est de 96 (15,4 %) : 12 personnes (8,1 %) du groupe de la rispéridone à la dose de 0,5 mg/jour, 24 personnes (16,2 %) du groupe de la rispéridone à la dose de 1,0 mg/jour, 40 personnes (24,2 %) du groupe de la rispéridone à la dose de 2,0 mg/jour et 20 personnes (12,3 %) du groupe du placebo. Le nombre de personnes ayant éprouvé un effet indésirable quel qu'il soit dans les groupes de la rispéridone à la dose de 0,5 mg/jour, de 1,0 mg/jour, de 2,0 mg/jour et du placebo est, respectivement, de 125 (83,9 %), 121 (81,8 %), 146 (88,5 %) et 138 (84,7 %). Les auteurs soulignent que le fait qu'un très grand nombre de patients aient éprouvé un effet indésirable (notamment les patients dans le groupe du placebo) a grandement compromis la capacité de déceler le véritable effet du médicament parmi tous les effets concomitants. Quatre-vingt-dix patients (21 du groupe du placebo et 16, 24 et 29, respectivement, dans les groupes de la rispéridone 0,5 mg/jour, 1,0 mg/jour et 2,0 mg/jour) ont subi au moins un effet indésirable grave : presque tous ces effets ont été jugés par les chercheurs comme étant dépourvus de lien avec le médicament.

Trente participants sont décédés pendant l'essai ou dans les 30 jours suivants : les groupes de la rispéridone à raison de 0,5 mg/jour, de 1,0 mg/jour et de 2,0 mg/jour comptent, respectivement, 6, 13 et 6 décès, alors que le groupe du placebo en compte 5 – en deçà du seuil de signification statistique dans tous les groupes. Dans tous les cas sauf trois, le décès est dû à une maladie concomitante sans rapport avec le médicament à l'étude, de l'avis des chercheurs. Dans les trois cas considérés comme étant peut-être reliés au médicament à l'étude, l'effet indésirable grave en cause est la pneumonie pour un (groupe de la rispéridone 0,5 mg/jour), la déshydratation et le dysfonctionnement rénal pour un autre (groupe de la rispéridone 1,0 mg/jour) et l'insuffisance respiratoire et l'embolie pulmonaire dans le dernier (rispéridone 2,0 mg/jour).

Les scores sur l'échelle de cotation des symptômes extrapyramidaux (ESRS) sont sensiblement les mêmes dans les groupes de la rispéridone à raison de 0,5 mg/jour et de 1,0 mg/jour, et du placebo. Par contre, les patients du groupe de la rispéridone à raison de 2,0 mg/jour ont éprouvé plus de SEP selon cette échelle que les patients du groupe sous placebo. Un participant du groupe du placebo a manifesté une dyskinésie tardive, alors qu'aucun des patients traités par la rispéridone n'en a été atteint.

Les effets indésirables rapportés par au moins 10 % des patients des groupes d'intervention sont : un accident, la somnolence, une chute, un trouble extrapyramidal, une infection urinaire, de l'œdème périphérique, du purpura, de la fièvre, de la douleur, une toux, de l'agitation, une rhinite et une infection des voies respiratoires supérieures. La somnolence, les SEP et l'œdème périphérique sont marqués par une augmentation proportionnelle à la dose (tous les cas d'œdème périphérique sont d'intensité légère).

Les auteurs mentionnent qu'il n'y a pas de changement constant de portée clinique des analyses biochimiques ou des signes vitaux. Le tracé ECG est semblable dans tous les groupes d'intervention. Le changement moyen du score MMSE entre le moment de référence et le terme de l'étude ne diffère pas de façon notable dans les groupes d'intervention.

En bref, l'essai RIS-US-63 démontre que la rispéridone en administration orale aux doses de 1,0 mg/jour et 2,0 mg/jour réduit les symptômes psychotiques et comportementaux chez des personnes âgées institutionnalisées souffrant de démence, pendant une période de 12 semaines. Le NNT pour obtenir une réponse clinique est de 8 (IC de 95 % : 4 à 68) dans le groupe de la rispéridone à la dose de 1 mg/jour et de 6 (IC de 95 % : 4 à 16) dans le groupe de la rispéridone à la dose de 2 mg/jour. Aucun effet statistiquement significatif n'a été constaté dans le groupe de la rispéridone à la dose de 0,5 mg/jour. Plusieurs patients ont éprouvé au moins un effet indésirable grave, mais les chercheurs considèrent que la plupart de ces effets sont sans lien avec le médicament. Trois des 30 décès constatés sont reliés à un effet indésirable grave potentiellement en rapport avec le médicament. Les patients traités par la rispéridone à raison de 2,0 mg/jour ont éprouvé beaucoup plus de SEP que les participants du groupe du placebo. L'incidence de la somnolence, des SEP et de l'œdème périphérique léger est proportionnelle à la dose. Les chercheurs ne constatent pas d'écart notable entre la rispéridone et le placebo sur les plans de l'état cognitif, des analyses biochimiques, des signes vitaux ou de l'ECG.

RIS-INT-24³²

L'essai de De Deyn et collab. porte sur 344 personnes institutionnalisées de 55 ans ou plus et compare la rispéridone en dose adaptée (dose moyenne au terme de l'étude = 1,1 mg/jour; seuls quatre des 115 patients prenaient le médicament à une dose ≥ 2 mg/jour au terme de l'étude), l'halopéridol (dose moyenne au terme de l'étude = 1,2 mg/jour) et le placebo dans l'ALD pendant 12 semaines. Ce qui concerne le groupe traité par l'halopéridol sera abordé à la section des études comparant la rispéridone et l'halopéridol.

Efficacité : L'amélioration clinique, principal paramètre d'intérêt de l'étude, a été définie au préalable comme étant la proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 30 % (entre le moment de référence et le terme de l'étude) du score total BEHAVE-AD. La proportion des patients manifestant une amélioration clinique au terme de l'étude dans les groupes de la rispéridone, de l'halopéridol et du placebo est, respectivement, de 54 % (62 des 115 patients), 63 % (72 ou 73 des 115 patients) et 47 % (54 des 114 patients). Ces changements par rapport au moment initial ont fait l'objet de l'analyse de la covariance qui tient compte des facteurs que sont le traitement, le pays, l'interaction entre le traitement et le pays, et les scores initiaux. L'analyse démontre l'absence d'écart statistiquement significatif dans les résultats entre les groupes de la rispéridone et du placebo ($p=0,25$; rispéridone comparativement au placebo).

Par rapport au placebo, la rispéridone s'en tire mieux en ce qui a trait aux paramètres d'intérêt secondaires de l'étude. En effet, les personnes traitées par la rispéridone bénéficient au terme de l'étude d'une plus grande amélioration que les personnes du groupe du placebo sous l'angle des items sur l'agressivité de l'échelle BEHAVE-AD et du score d'agressivité CMAI (les symptômes globaux, physiques et verbaux) ($p<0,05$), dans tous les cas. L'amélioration globale au terme de l'étude selon la cote de gravité CGI est également supérieure dans le groupe de la rispéridone à celle observée dans le groupe du placebo ($p<0,05$; test Cochran-Mantel-Haenszel).

Les auteurs ont convenu que la définition préétablie du principal critère de jugement de l'efficacité comme étant la proportion de patients manifestant une réduction d'au moins 30 % du score total BEHAVE-AD constitue une limite dans la conception de l'étude. Sur ce plan, ils vont

à l'encontre de Katz et collab. qui, dans leur étude, ont défini en rétrospective le critère de détermination des réponses par catégorie comme étant une réduction d'au moins 50 % du score total BEHAVE-AD.

Innocuité : Par suite de la randomisation, 121 des 344 patients (35 %) ont abandonné prématurément l'étude (47 dans le groupe de la rispéridone, 34 dans le groupe de l'halopéridol et 40 dans le groupe sous placebo). Soixante et un patients (50,4 % des abandons) se sont retirés pour cause d'effets indésirables, alors que 53 patients (43,8 %) ont renoncé à poursuivre pour motif d'inefficacité : les auteurs indiquent qu'il n'y a pas d'écart notable entre les groupes à ce propos.

La gravité des SEP au terme de l'étude est sensiblement la même dans les groupes de la rispéridone et du placebo [le moindre carré des changements moyens du score total ESRS entre le moment initial et le terme de l'étude est, respectivement, de -0,3 et de -1,4 (plus le score est élevé plus les symptômes sont graves)]. L'incidence des effets indésirables apparentés aux SEP ne diffère pas de façon marquée entre les groupes de la rispéridone (15 %) et du placebo (11 %).

Des effets indésirables ont été signalés par 88 personnes (76,5 %) du groupe de la rispéridone et 83 personnes (72,8 %) du groupe du placebo. Les effets indésirables se produisant chez au moins 10 % des patients d'un groupe ou l'autre sont la chute, la blessure, l'agitation, la somnolence et les ecchymoses causées par un accident ou une chute. Seule la somnolence a été plus fréquente dans le groupe de la rispéridone que dans le groupe du placebo (rispéridone 14 [12,2 %]; placebo 5 [4,4 %]). Il n'y a pas de différence notable entre les deux groupes quant à la survenue d'effets indésirables graves.

Les auteurs mentionnent que les scores MMSE au terme de l'étude n'indiquent pas de détérioration cognitive dans le groupe de la rispéridone. Le moindre carré du changement moyen est aussi sensiblement le même dans le groupe de la rispéridone (-0,5) et du placebo (0,5) ($p < 0,05$). En outre, il n'y a pas de différence entre les groupes d'intervention du point de vue de l'évaluation FAST, donc pas de détérioration de l'état fonctionnel général.

Les auteurs ne font état d'aucun changement constant ni anomalies cliniques d'importance des signes vitaux (pression sanguine et débit cardiaque), des paramètres d'innocuité biochimique, du poids corporel ou de l'ECG. Les données précises à cet égard ne sont pas indiquées.

En bref, l'essai RIS-INT-24 ne fait pas ressortir de différence notable entre la rispéridone (dose moyenne de 1,1 mg/jour) et le placebo dans la prise en charge pendant 12 semaines des symptômes comportementaux de patients souffrant de démence, en fonction d'un critère de jugement clinique préétabli, soit une amélioration d'au moins 30 % du score total BEHAVE-AD. Par contre, le groupe de la rispéridone bénéficie d'une amélioration notable par rapport au groupe du placebo en ce qui concerne les paramètres secondaires du score d'agressivité BEHAVE-AD, du score d'agressivité CMAI et de l'échelle CGI. D'autre part, il n'y a pas d'écart véritable entre la rispéridone et le placebo sur les plans des échelles MMSE et FAST, des SEP, des signes vitaux, des paramètres biochimiques ou de l'ECG. Parmi les effets indésirables signalés, seule la somnolence est plus fréquente dans le groupe de la rispéridone que dans le groupe du placebo. Le compte rendu ne renferme pas de renseignements détaillés sur l'innocuité.

L'essai de Kirwan et collab.²⁵ (résumé)

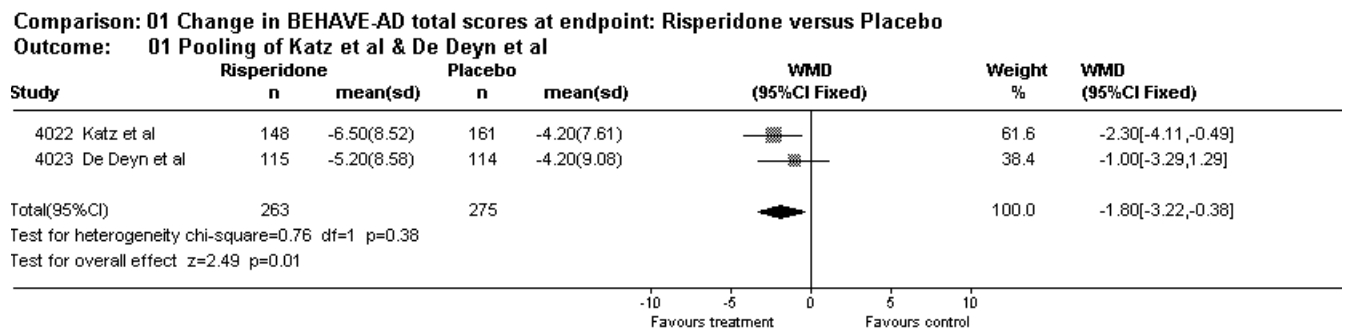
Kirwan et collab. ont randomisé 337 résidents de CAH souffrant de démence (MA, vasculaire ou mixte) dans les groupes de la rispéridone orale en posologie adaptée (de 0,5 mg à 2,0 mg/jour; dose moyenne de 0,95 mg/jour) et du placebo pendant 12 semaines. Ils font état d'un écart notable entre les deux groupes du point de vue du changement du score d'agressivité CMAI entre le moment de référence et le terme de l'étude [rispéridone -7,8 (IC de 95 % : -5,84 à -9,76); placebo -2,8 (IC de 95 % : -0,92 à -4,68)]. Ils mentionnent également une différence statistiquement significative entre les deux groupes sous l'angle du changement CGI entre le moment initial et le terme de l'étude, sans indiquer toutefois de chiffres précis.

La proportion des participants ayant terminé l'étude dans les groupes du placebo et de la rispéridone est, respectivement, de 67 % et de 73 %. Les principaux motifs d'abandon sont les effets indésirables (8,2 % placebo, 13,2 % rispéridone) et la réponse insuffisante (19,4 % placebo, 13,2 % rispéridone). Dans le groupe du placebo, 92 % des participants signalent au moins un effet indésirable, alors qu'ils sont 94 % à le faire dans le groupe de la rispéridone. La somnolence et l'infection urinaire sont plus fréquentes dans le groupe de la rispéridone, tandis que l'agitation est plus courante dans le groupe du placebo.

3.2.3 Méta-analyse des études RIS-US-63 et RIS-INT-24 où le score BEHAVE-AD constitue le critère de jugement de l'efficacité

Le score total sur l'échelle BEHAVE-AD constitue l'une des indications principales de l'efficacité dans les essais RIS-US-63 et RIS-INT-24. Les deux comptes rendus d'essai renferment suffisamment d'information pour regrouper les données concernant le changement du score total BEHAVE-AD entre le moment initial et le terme de l'étude dans les groupes de la rispéridone et du placebo. L'écart moyen pondéré (EMP) du changement du score total BEHAVE-AD entre les groupes de la rispéridone et du placebo est de -1,80 (IC de 95 % : -3,22 à -0,38) (voir la figure 4). Le test d'hétérogénéité X^2 indique l'absence d'hétérogénéité statistique entre les études ($p=0,38$), mais seules deux études ont été combinées.

Figure 4 : Méta-analyse des ECR comparant la rispéridone et le placebo



Comparison : 01 Change in BEHAVE-AD total scores at endpoint : Risperidone versus Placebo = Comparaison : 01
 Changement du score total BEHAVE-AD au terme de l'étude : rispéridone contre placebo
 Outcome : 01 Pooling of Katz et al & Deyn et al = Paramètre : 01 Regroupement des études Katz et collab. et De
 Deyn et collab.
 Risperidone = Rispéridone
 Placebo = Placebo

WMD = EMP
Weight = Pondération
Study = Étude
Mean (sd) = moyenne (ET*)
(95% CI Fixed) = (IC de 95 % fixe)
Total (95% CI) = Total (IC de 95 %)
Test for heterogeneity chi-square = Test d'hétérogénéité X^2
Df = nu
Test for overall effect = Test de l'effet global
Favours treatment = En faveur du traitement
Favours control = En faveur du témoin
* Écart type

Les résultats concernant la réponse clinique n'ont pas été regroupés car les définitions utilisées dans les essais diffèrent grandement : RIS-INT-24 définit l'amélioration clinique comme étant une amélioration d'au moins 30 % du score total BEHAVE-AD, alors que RIS-US-63 définit après coup le seuil de la réponse clinique comme étant une amélioration d'au moins 50 %. Les données concernant les paramètres d'intérêt secondaires n'ont pas été regroupées, en raison de leur insuffisance (p. ex., les moyennes sont indiquées, mais les erreurs types ou les écarts types ne le sont pas).

c) Risperidone contre halopéridol

Deux ECR comparent la rispéridone et l'halopéridol, antipsychotique classique, dans la prise en charge de l'ALD^{32,33}. L'étude RIS-INT-24 menée par De Deyn et collab. (décrite plus haut), compare principalement la rispéridone et le placebo du point de vue de l'efficacité et ne compare la tolérabilité de la rispéridone et de l'halopéridol qu'à titre d'objectif secondaire. D'autre part, l'étude de Chan et collab., menée auprès de patients hospitalisés et de patients ambulatoires à Hong Kong, a pour but d'évaluer l'efficacité de la rispéridone dans une population chinoise. En raison des différences entre les essais sur le plan de la structure et de la population à l'étude, il a été impossible de regrouper les données; les études sont donc examinées de façon distincte.

L'essai de Chan et collab.³³

L'essai de Chan et collab. évalue l'efficacité et l'innocuité de la rispéridone (dose quotidienne moyenne à la semaine 12 = $0,85 \pm 0,50$ mg) et de l'halopéridol (dose quotidienne moyenne à la semaine 12 = $0,90 \pm 0,45$ mg) à une dose adaptée dans le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence pendant une période de 12 semaines. L'étude comprend 58 participants âgés de 55 ans ou plus. Pour chacun des médicaments, la dose initiale est de 0,5 mg, augmentée de 0,5 mg au besoin, mais pas plus rapidement qu'aux deux jours. La dose voulue dans le cadre de l'étude est de 1 mg/jour, quoiqu'elle ait pu être portée à 2 mg/jour lorsque les symptômes étaient insuffisamment maîtrisés. Outre l'évaluation au moment de référence, l'évaluation psychométrique et l'observation des effets indésirables ont été effectuées aux semaines 4, 8 et 12. De plus, une évaluation selon l'échelle CMAI a eu lieu aux semaines 2, 6 et 10. Un ECG courant à 12 électrodes a été effectué à la fin de l'étude.

Efficacité : Il n'y a pas d'écart statistiquement significatif entre la rispéridone et l'halopéridol sur les plans du score total CMAI et du score des sous-échelles BEHAVE-AD, comme le confirme l'analyse de la variance des multiples mesures (ANOVA) : $p > 0,05$ quant au score total CMAI et

au score des sous-échelles de la psychose, de la perturbation des activités, de l'agressivité, de la perturbation du rythme diurne, de la perturbation affective, de l'anxiété et de la phobie de BEHAVE-AD.

Les auteurs admettent que la petite taille de l'échantillon constitue une limite de l'étude qui empêche l'analyse de chacun des sous-items de BEHAVE-AD et de CMAI. L'étude est également limitée par la nature hétérogène de la population à l'étude (formée de patients hospitalisés et de patients ambulatoires).

Innocuité : Les auteurs signalent l'absence de hausse significative du score SAS, BAS et AIMS dans le groupe de la rispéridone à la fin de l'étude. Par contre, ils observent une augmentation importante du SAS dans le groupe de l'halopéridol ($p < 0,001$); ils ne mentionnent pas si les scores BAS et AIMS ont changé dans le groupe de l'halopéridol. Bien qu'un graphique illustre le changement du SAS, le compte rendu n'indique pas les scores. Il a donc été impossible de reproduire l'analyse statistique ou de procéder à d'autres analyses.

Dans les deux groupes, le changement moyen du score MMSE entre le moment de référence et le terme de l'étude n'a pas de portée statistique (-0,15 dans le groupe de l'halopéridol, $p = 0,84$; -0,42 dans le groupe de la rispéridone, $p = 0,70$). Les auteurs rapportent qu'il n'y a pas de changement important des signes vitaux, notamment de l'hypotension orthostatique.

En ce qui concerne les effets indésirables, deux patients du groupe de l'halopéridol ont éprouvé de la constipation, et trois ont souffert de somnolence causée par le médicament. Dans le groupe de la rispéridone, un patient a éprouvé de la nausée et un autre a souffert de rétention urinaire, qui a été jugée par la suite sans rapport avec le médicament à l'étude.

Trois patients ont abandonné prématurément l'étude, un dans le groupe de l'halopéridol en raison de la somnolence causée par le médicament, et deux dans le groupe de la rispéridone, un pour cause d'inefficacité, l'autre en raison d'une fracture du col du fémur, attribuée selon toute probabilité à des facteurs liés au milieu. Les auteurs prétendent qu'étant donné que seuls trois des 58 patients (5,2 %) ont abandonné l'essai, l'analyse des personnes traitées constitue une solution de rechange acceptable à l'analyse fondée sur le principe de vouloir traiter.

En bref, l'essai clinique de Chan et collab. révèle qu'il n'y a pas d'écart d'efficacité statistiquement significatif entre la rispéridone et l'halopéridol aux doses étudiées. Toutefois, à la fin de l'étude, les patients du groupe de l'halopéridol éprouvaient beaucoup plus de SEP comme l'illustre le SAS, alors que les patients traités par la rispéridone n'ont pas subi de changement notable des SEP comme en témoignent les échelles SAS, BAS et AIMS. Les effets indésirables signalés comprennent la constipation et la somnolence dans le groupe de l'halopéridol, et la nausée dans le groupe de la rispéridone. Les limites de l'étude tiennent à la petite taille de l'échantillon et au caractère hétérogène de la population à l'étude.

RIS-INT-24³²

L'étude de De Deyn et collab. a été examinée à la section des études comparant la rispéridone et le placebo. Cet ECR de 12 semaines comprend également un groupe sous halopéridol. L'essai a comme objectif secondaire de comparer la tolérabilité (particulièrement en ce qui a trait aux

SEP) et l'innocuité générale de la rispéridone et de l'halopéridol. Les groupes de l'halopéridol (dose moyenne de 1,2 mg/jour) et de la rispéridone (dose moyenne de 1,1 mg/jour) comptent chacun 115 participants.

La proportion des patients présentant une amélioration clinique (une réduction d'au moins 30 % du score total BEHAVE-AD entre le moment de référence et le terme de l'étude) dans les groupes de la rispéridone, de l'halopéridol et du placebo est, respectivement, de 54 %, 63 % et 47 %. La signification des résultats concernant la rispéridone par rapport aux résultats relatifs à l'halopéridol n'est pas indiquée. Une analyse ultérieure révèle que la rispéridone amène une plus grande amélioration que l'halopéridol des points de vue du score d'agressivité BEHAVE-AD ainsi que du score total et du score d'agressivité verbale de l'échelle CMAI à la semaine 12.

Il n'y a pas de détérioration cognitive dans le groupe de la rispéridone comparativement au groupe du placebo. Toutefois, la comparaison du moindre carré du changement moyen du score MMSE entre les groupes de l'halopéridol et du placebo (placebo 0,5; halopéridol -2,1; $p < 0,05$) laisse entrevoir que l'halopéridol provoque une détérioration cognitive.

L'incidence des effets indésirables apparentés aux SEP est beaucoup plus élevée ($p = 0,023$) dans le groupe de l'halopéridol (22 %) que dans le groupe de la rispéridone (15 %). Le groupe de l'halopéridol est également caractérisé par des SEP plus graves que ceux du groupe de la rispéridone (le moindre carré du changement moyen du score total ESRS entre le moment de référence et le terme de l'étude est, respectivement, de +1,6 et -0,3; $p < 0,05$).

4 DISCUSSION

Dans le cadre de la présente étude méthodique, la recherche documentaire a permis de cerner sept ECR conformes aux critères de sélection. Seules deux de ces études ont été jugées comme étant de qualité élevée. Même si huit antipsychotiques de nouvelle génération sont disponibles, les ECR recensés ne portent que sur l'olanzapine et la rispéridone. Aucun ECR axé sur les autres antipsychotiques atypiques, soit l'amisulpride, la clozapine, la quétiapine, le sertindole, la ziprasidone et la zotépine, n'a été relevé.

En 1998, Lundbeck Ltd. a retiré de plein gré son produit, Serdolect[®] (sertindole), de tous les pays par suite de la révocation de l'autorisation de commercialisation des Pays-Bas³⁴. L'intervention de ce pays répond aux préoccupations soulevées par les comptes rendus d'arythmie cardiaque et de décès cardiaque soudain reliés à l'emploi du médicament. L'Agence des médicaments du ministère de la Santé en Bulgarie a également retiré le sertindole de sa liste en raison des réactions indésirables graves signalées à l'échelle mondiale³⁵. À l'exception des fabricants de l'olanzapine, de la rispéridone et de la quétiapine, les fabricants des autres antipsychotiques atypiques n'entendent pas, semble-t-il, utiliser leurs médicaments dans l'ALD.

Olanzapine : Dans le cadre de la présente évaluation, nous avons relevé des données probantes sur l'emploi de l'olanzapine à la fois dans l'atténuation rapide et la prise en charge continue de l'agitation chez des résidents de CAH. Quant à l'atténuation rapide, l'olanzapine en injection IM (2,5 mg et 5,0 mg) est efficace dans la réduction de l'agitation (définie comme étant une amélioration de 40 % du score PANSS-EC) dans les deux heures de l'injection. On ne rapporte pas d'écart notable entre l'olanzapine et le placebo en matière d'incidents indésirables dans les 24 heures de l'injection. Le NNT de l'olanzapine IM à la dose de 2,5 mg et de 5,0 mg est, respectivement, de 4 (IC de 95 % : 3 à 13) et de 3 (IC de 95 % : 2 à 6). Ce sont des NNT du même ordre que celui du lorazépam IM à raison de 1,0 mg qui est de 3. Lorsque l'efficacité et l'innocuité de la nouvelle modalité thérapeutique sont jugées équivalentes à celles des traitements existants, le coût devient alors un aspect d'importance dans le choix du traitement.

Quant à la prise en charge continue de l'ALD, des données probantes issues d'un ECR de six semaines révèlent que l'olanzapine en administration orale à raison de 5 mg/jour et de 10 mg/jour réduit l'agitation chez des résidents de CAH atteints de démence. Le NNT de l'olanzapine orale à la dose de 5 mg/jour et de 10 mg/jour est, respectivement, de 3 et de 5. Quant à l'efficacité de l'olanzapine à la dose de 15 mg/jour, elle n'est pas démontrée. La somnolence et la démarche anormale sont les effets indésirables d'importance associés à l'emploi de l'olanzapine. Un autre ECR, préliminaire celui-là, ne démontre pas l'efficacité du médicament; il convient de noter que le principal objectif de l'essai consistait à établir l'innocuité de l'olanzapine et, qu'à ce chapitre, il n'y a pas de différence remarquable entre l'olanzapine et le placebo.

Rispéridone : Deux ECR, de qualité moyenne ou élevée, portent sur la rispéridone. L'étude RIS-US-63 démontre que la rispéridone en administration orale (1 mg/jour et 2 mg/jour) pendant 12 semaines produit une réponse clinique (définie en rétrospective comme étant une réduction d'au moins 50 % du score total BEHAVE-AD) chez des personnes âgées institutionnalisées souffrant de démence. Le NNT de la rispéridone orale à la dose de 1 mg/jour et de 2 mg/jour est,

respectivement, de 8 et de 6. Quant à la rispéridone à raison de 0,5 mg/jour, son efficacité n'est pas démontrée. À l'opposé, l'étude RIS-INT-24 ne révèle pas d'écart notable entre la rispéridone (1,1 mg/jour) et le placebo, selon une définition établie au préalable de la réponse clinique comme étant une réduction d'au moins 30 % du score total BEHAVE-AD. Toutefois, le médicament amène une amélioration notable en ce qui concerne les paramètres d'intérêt secondaire comme le groupe d'items sur l'agressivité de l'échelle BEHAVE-AD, le score d'agressivité CMAI et le score sur l'échelle CGI.

Il a été possible de regrouper les résultats des deux études, et l'analyse des données combinées révèle que l'EMP du changement de score total BEHAVE-AD, entre le moment initial et le terme de l'étude, de la rispéridone comparativement au placebo est de -1,80 (IC de 95 % : -3,22 à -0,38).

Quant à l'innocuité, trois des 30 décès survenus durant l'étude RIS-US-63 sont considérés comme étant peut-être reliés au médicament. Les SEP sont beaucoup plus nombreux dans le groupe de la rispéridone à la dose de 2 mg/jour que dans le groupe du placebo. Les chercheurs constatent une augmentation proportionnelle à la dose de la fréquence de la somnolence, des symptômes extrapyramidaux et de l'œdème périphérique léger. L'étude RIS-INT-24 fait ressortir que la rispéridone cause beaucoup plus de somnolence que le placebo.

Les ECR comparant la rispéridone et l'halopéridol ne mettent pas en évidence de différence d'efficacité notable entre les deux médicaments; toutefois, les SEP sont plus fréquents et plus graves chez les personnes traitées par l'halopéridol. L'étude RIS-INT-24 laisse entrevoir la possibilité que l'halopéridol entraîne une détérioration cognitive, ce qui n'est pas le cas de la rispéridone.

Note : Le 11 octobre 2002, alors que la version préliminaire de la présente étude méthodique faisait l'objet d'un examen externe, Janssen-Ortho Inc. a diffusé une mise en garde concernant l'innocuité du médicament³⁶. La mise en garde précise que l'emploi de Risperdal® (rispéridone) en cas de démence peut donner lieu à une incidence accrue d'incidents indésirables vasculaires cérébraux (IIVC), comme l'accident vasculaire cérébral et l'ischémie transitoire, pouvant être mortels. Le fabricant propose aux médecins de réévaluer le risque et les avantages de l'utilisation de Risperdal chez les personnes âgées souffrant de démence, en tenant compte des indicateurs prévisionnels d'AVC chez les patients. Le fabricant recommande également aux médecins d'informer leurs patients et les prestataires de soins quant à la nécessité de signaler immédiatement les signes et symptômes d'un incident indésirable vasculaire cérébral.

L'avis renferme des renseignements généraux sur des ECR comparant Risperdal et le placebo. Deux de ces essais, AUS-5 et BEL-14, nous étaient tout à fait inconnus, et Janssen-Ortho Inc. a refusé de nous transmettre de plus amples renseignements à leur propos.

L'incidence des IIVC signalés, telle qu'elle est indiquée dans l'avis, paraît dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Incidence des IIVC signalés dans quatre essais cliniques contrôlés par placebo chez des personnes âgées souffrant de démence, traitées par Risperdal, dans les limites de la posologie approuvée, pendant quatre à 12 semaines

Étude	Risperdal	Placebo
	Proportion de patients présentant un IIVC	Proportion de patients présentant un IIVC
AUS-5	9 % (15/167)	2 % (3/170)
INT-24	8 % (9/115)	2 % (2/114)
US-63	1 % (5/462)	1 % (2/163)
BEL-14	0 % (0/20)	0 % (0/19)
Total	4 % (29/764)	2 % (7/466)

Source : Mise en garde de Janssen-Ortho Inc. concernant Risperdal et les incidents indésirables vasculaires cérébraux³⁶.

Quatre patients traités par Risperdal sont décédés, et un patient du groupe du placebo est également décédé. L'examen de la base de données mondiales sur la période suivant la commercialisation dans la population âgée souffrant de démence, ce qui représente plus de 2,4 millions de patients-années, permet de répertorier 37 cas d'IIVC, dont 16 mortels. La mise en garde souligne qu'étant donné que seul un petit nombre d'incidents indésirables soupçonnés sont habituellement signalés, il importe de faire preuve de circonspection dans l'estimation de l'incidence des incidents indésirables.

Limites : L'absence d'une méthode d'évaluation normalisée du degré de gravité des symptômes comportementaux et psychologiques dans la démence accentue la complexité de l'interprétation des études sur des médicaments employés pour atténuer ces symptômes. À cela s'ajoute l'absence d'une définition généralement admise de la réponse clinique acceptable en tant que critère de jugement de l'efficacité du médicament. Nous constatons ici que deux études ont recours à deux seuils différents de la même échelle d'évaluation pour déterminer la réponse clinique (amélioration minimale de 30 % du score total BEHAVE-AD contre amélioration minimale de 50 %). Dans la même veine, nous observons qu'au moins trois échelles de cotation sont utilisées dans l'évaluation des SEP (SAS, BAS et AIMS). Cette disparité entrave la capacité de synthétiser les renseignements provenant des divers essais.

D'après les normes en usage, le regroupement n'a été possible que dans un cas, alors que dans les autres, l'incomparabilité des données des études l'a rendu impossible. Nous avons repéré une autre méta-analyse d'ECR sur l'emploi d'antipsychotiques atypiques dans l'ALD³⁷. Davidson et ses collègues ont convenu de regrouper les résultats de l'étude de De Deyn et collab., de Katz et collab. et de Street et collab., bien que l'un des essais examine l'emploi d'un médicament qui est absent dans les deux autres. De Deyn et Katz ont publié une analyse ultérieure de leurs essais combinés dans laquelle ils ont recours à des données primaires et où ils ont catégorisé de nouveau les groupes de patients³⁸. Leur analyse des données intégrées ne comporte pas d'évaluation de la réponse clinique.

Aucune des études retenues ici ne dure plus longtemps que 12 semaines. Aucun ECR ne se penche sur l'innocuité à plus long terme que six semaines en ce qui concerne l'olanzapine et 12 semaines en ce qui a trait à la rispéridone. Les essais existants peuvent ne pas être suffisamment puissants pour déceler des incidents indésirables rares.

La réponse déclenchée par le placebo est remarquable, allant de 33 % à 47 %. Ce phénomène est fréquent dans les essais psychiatriques. Parmi les sept études retenues, quatre autorisent l'emploi concomitant de lorazépam; cela pourrait expliquer le taux de réponse élevé constaté dans les groupes du placebo.

Recherche en cours : En mars 2001, un vaste essai clinique multicentrique aux États-Unis a amorcé le recrutement des participants; l'essai examine l'efficacité pratique d'antipsychotiques de nouvelle génération dans le traitement de la psychose reliée à la MA³⁹. L'essai clinique sur la maladie d'Alzheimer qui s'inscrit dans le cadre de l'étude Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) de l'Institut national de la santé mentale englobera 450 personnes souffrant de MA présentant des signes de psychose et se déroulera dans 36 centres répartis sur presque tout le territoire américain.

L'ECR à double insu compare la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine, le citalopram (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) et le placebo chez des personnes atteintes de la MA et présentant des épisodes de délire, d'hallucinations ou d'agitation de gravité telle que l'usage d'un antipsychotique est indiqué. L'essai est axé sur l'efficacité pratique et d'autres paramètres de l'évolution de l'état de santé, plutôt que sur l'efficacité théorique seule. Il se penchera également sur le rapport coût-efficacité, sera aussi global que possible et offrira des données sur le choix optimal d'antipsychotiques dans divers sous-groupes, sur les posologies appropriées et sur l'innocuité particulière dans chacun des groupes d'intervention.

Les principaux objectifs de l'essai consistent à :

1. comparer la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine sur les plans de l'efficacité à court terme et de l'efficacité pratique, ainsi que des algorithmes thérapeutiques étalés sur 36 semaines de la psychose et de l'agitation grave chez des patients ambulatoires souffrant de MA;
2. évaluer l'efficacité pratique relative d'antipsychotiques et du citalopram dans le maintien de l'amélioration clinique jusqu'à 36 semaines.

Les points forts de cet essai sont la grande taille de l'échantillon, la longue période de l'étude et son objectif principal, soit l'examen de l'efficacité pratique, comme son intention d'effectuer l'évaluation économique des résultats. L'étude, dont la durée prévue est de cinq ans, produira des résultats qui seront déterminants dans l'évaluation future du rôle des antipsychotiques de nouvelle génération dans la MA.

5 CONCLUSION

Les antipsychotiques atypiques ont été mis au point pour contourner le problème des effets indésirables importants causés par les antipsychotiques classiques, tout en assurant une efficacité égale, voire supérieure. La présente étude est centrée sur l'emploi d'antipsychotiques atypiques dans un cas bien particulier – l'agitation liée à la démence. Dans l'ensemble, huit médicaments de cette classe sont disponibles. Les sept essais cliniques pertinents relevés examinent seulement deux des huit antipsychotiques, soit l'olanzapine et la rispéridone. Dans l'indication clinique d'intérêt, aucun essai clinique comparant des antipsychotiques atypiques entre eux n'a été recensé. L'emploi de l'olanzapine a été étudié dans l'atténuation rapide (en deux heures) et la prise en charge à long terme (six semaines) de l'ALD, alors que la rispéridone a été examinée en usage à longue échéance (12 semaines).

S'agissant de l'olanzapine, un essai clinique révèle que son efficacité dans l'atténuation rapide de l'ALD est semblable à celle du lorazépam et meilleure que celle du placebo chez des personnes âgées institutionnalisées; les effets indésirables dans les 24 premières heures sont du même ordre dans les trois groupes d'intervention. Quant à la prise en charge à long terme de l'ALD (de six à huit semaines), deux ECR, s'en remettant à des échelles différentes pour évaluer les paramètres, rapportent des effets opposés sur l'agitation. D'autre part, l'olanzapine accroît la somnolence et la démarche anormale.

Quant à la rispéridone par rapport au placebo, un ECR axé sur la prise en charge pendant 12 semaines démontre que le médicament a un effet positif sur le comportement de personnes âgées institutionnalisées, d'après une échelle d'évaluation comportementale. Un autre essai n'indique une amélioration que concernant des paramètres d'intérêt secondaire. La rispéridone cause de la somnolence, des SEP et de l'œdème périphérique léger qui s'accroissent avec la dose. Comparativement à l'halopéridol dans deux essais de 12 semaines, la rispéridone est d'efficacité semblable sur le plan des scores comportementaux. Par contre, l'halopéridol accroît l'incidence des SEP.

Les données sur l'innocuité de ces médicaments dans l'ALD sont limitées : des données couvrant une période de six semaines en ce qui concerne l'olanzapine (N=444 dans l'ensemble) et de 12 semaines quant à la rispéridone (N=1 364 dans l'ensemble). Ces médicaments sont plus dispendieux que les solutions de rechange; le coût pourrait donc être un facteur déterminant du choix du traitement. Des analyses coût-efficacité permettraient sans doute de préciser les coûts et avantages relatifs.

Un ECR de 36 semaines aux États-Unis (n=450) comparant la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine, le citalopram (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) et le placebo est en cours; au terme de l'étude, en 2006, nous devrions disposer de données probantes comparatives.

NOTE

Après la rédaction du présent rapport, un ECR de 12 semaines comparant la rispéridone (n=167) et le placebo (n=170) dans le traitement de l'agressivité, de l'agitation et de la psychose chez des personnes âgées résidant en CAH a été publié (Brodaty et collab., 2003)⁴⁰. Les patients, âgés de 55 ans ou plus, sont porteurs d'un diagnostic de démence (score MMSE #23). Les doses moyenne et prédominante de rispéridone dans l'essai sont, respectivement, de 0,95 mg (ET [erreur type]=0,03) et de 0,99 mg (ET=0,05).

Les personnes traitées par la rispéridone présentent une amélioration (diminution) par rapport aux personnes du groupe placebo comme l'illustre le score de la sous-échelle d'agressivité CMAI [-4,4 (IC de 95 % : -6,75 à -2,07)], le score total des autres sous-échelles CMAI [-4,5 (IC de 95 % : -7,39 à -1,70)] et le score total BEHAVE-AD [-4,5 (IC de 95 % : -6,45 à -2,46)]. Quinze patients du groupe sous placebo (8,8 %) et 28 patients du groupe de la rispéridone (16,8 %) ont éprouvé un incident indésirable grave (défini comme mettant la vie en danger, nécessitant l'hospitalisation ou causant une incapacité remarquable). Quatre patients (2,4 %) du groupe du placebo et six patients (3,6 %) du groupe de la rispéridone sont décédés pendant l'essai. Dans le groupe de la rispéridone, 61 patients (36,5 %) ont éprouvé de la somnolence, alors que 43 patients (25,3 %) du groupe du placebo en ont souffert. Au moins un SEP s'est manifesté chez 39 patients du groupe de la rispéridone (23,4 %) et chez 27 patients du groupe du placebo (15,9 %).

En bref, cet essai clinique démontre que l'emploi de la rispéridone chez des patients souffrant de démence a pour effet d'atténuer l'agressivité, l'agitation et la psychose, comme l'illustrent diverses échelles d'évaluation. Toutefois, la fréquence des incidents indésirables est plus élevée dans le groupe de la rispéridone que dans le groupe du placebo. Même si notre analyse ne couvre pas ces nouvelles données, les résultats de cet essai clinique ne modifient pas la conclusion de notre rapport.

6 RÉFÉRENCES

1. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR.** 4th ed., text revision. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
2. Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. **Int Psychogeriatr** 1996;8 Suppl 3:497-500.
3. **Introduction to behavioral and psychological symptoms of dementia.** Northfield (IL): International Psychogeriatric Association; 2002. Available: <http://www.ipa-online.org/ipaonlinev3/ipaprograms/bpsd/intro.asp> (accessed 2002 Jul 24).
4. Howard R, Ballard C, O'Brien J, Burns A, UK and Ireland Group for Optimization of Management in Dementia. Guidelines for the management of agitation in dementia. **Int J Geriatr Psychiatry** 2001;16(7):714-7.
5. Cohen-Mansfield J, Billig N. Agitated behaviors in the elderly. I. A conceptual review. **J Am Geriatr Soc** 1986;34(10):711-21.
6. Treatment of agitation in older persons with dementia. The Expert Consensus Panel for agitation in dementia. **Postgrad Med** 1998;Spec No:1-88.
7. Canadian Study of Health and Aging Working Group. Canadian Study of Health and Aging: study methods and prevalence of dementia. **CMAJ** 1994;150(6):899-913.
8. Vollen KH. Coping with difficult resident behaviors takes time. **J Gerontol Nurs** 1996;22(8):22-6.
9. Teri L, Larson EB, Reifler BV. Behavioral disturbance in dementia of the Alzheimer's type. **J Am Geriatr Soc** 1988;36(1):1-6.
10. Patterson CJ, Gauthier S, Bergman H, Cohen CA, Feightner JW, Feldman H, et al. The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. **CMAJ** 1999;160(12 Suppl):S1-15. Available: <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/160/12/DC1>.
11. Worrel JA, Marken PA, Beckman SE, Ruehter VL. Atypical antipsychotic agents: a critical review. **Am J Health Syst Pharm** 2000;57(3):238-55.
12. Daniel DG. Antipsychotic treatment of psychosis and agitation in the elderly. **J Clin Psychiatry** 2000;61 Suppl 14:49-52.
13. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. **Am J Psychiatry** 2001;158(3):360-9.
14. Caroff SN, Mann SC, Campbell EC, Sullivan KA. Movement disorders associated with atypical antipsychotic drugs. **J Clin Psychiatry** 2002;63 Suppl 4:12-9.
15. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. **J Clin Psychiatry** 2001;62 Suppl 7:22-31.
16. McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. **Can J Psychiatry** 2001;46(3):273-81.

17. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. **Am J Psychiatry** 2002;159(4):561-6.
18. Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. **J Psychiatry Neurosci** 2000;25(2):154-60.
19. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. **N Engl J Med** 1993;329(3):162-7.
20. Centre for Evidence Based Mental Health. New (atypical) antipsychotics. **Natl Electron Libr Ment Health** [Web site] 2001. Available: <http://www.psychiatry.ox.ac.uk/cebmh/elmh/nelmh/schizophrenia/treatment/atypicals/index.html> (accessed 2002 Jul 24).
21. Risperdal oral solution. Risperdal tablets. In: **CPS: compendium of pharmaceuticals and specialties**. 36th ed. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2001. p.1363-7.
22. **Review manager (RevMan)** [computer program]. Version 4.1.1. Oxford (UK): The Cochrane Collaboration; 2000.
23. **Confidence interval analysis (CIA)** [computer program]. Version 2.0.0. Southampton (UK): University of Southampton; 2000.
24. Satterlee WG, Reams SG, Burns PR, Hamilton S, Tran PV, Tollefson GD. A clinical update on olanzapine treatment in schizophrenia and in elderly Alzheimer's disease patients [abstract]. **Psychopharmacol Bull** 1995;31:534.
25. Kirwan J, Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Clarnette R, et al. Risperidone in the treatment of agitation and psychosis of dementia [abstract]. **Biol Psychiatry** 2002;51(85):183S.
26. Street JS, Tollefson GD, Tohen M, Sanger TM, Clark S, Gannon KS, et al. Olanzapine for psychotic conditions in the elderly. **Psychiatr Ann** 2000;30(3):191-6.
27. Street J, Kinon B, Stauffer V. Olanzapine in dementia. In: Tran PV, Bymaster FP, Tye N, Herrera JM, Breier A, Tollefson GD, editors. **Olanzapine (Zyprexa)--a novel antipsychotic**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.416-26.
28. Jeste DV, Lacro JP, Bailey A, Rockwell E, Harris MJ, Caligiuri MP. Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients. **J Am Geriatr Soc** 1999;47(6):716-9.
29. Meehan KM, Wang H, David SR, Nisivoccia JR, Jones B, Beasley CM, et al. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. **Neuropsychopharmacology** 2002;26(4):494-504.
30. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Arch Gen Psychiatry** 2000;57(10):968-76.
31. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M, et al. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. **J Clin Psychiatry** 1999;60(2):107-15.
32. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. **Neurology** 1999;53(5):946-55.

33. Chan WC, Lam LCW, Choy CNP, Leung VPY, Li SW, Chiu HFK. A double-blind randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients. **Int J Geriatr Psychiatry** 2001;16(12):1156-62.
34. Annual report 1998. In: **Annual reports**. Valby, Denmark: Lundbeck; 2002. Available: <http://www.lundbeck.com/investor/Reportsandpresentations/AnnualReports/default.asp> (accessed 2002 Jul 3).
35. Essential Drugs and Medicines - Quality Assurance and Safety of Medicines, Health Technology and Pharmaceuticals, World Health Organization. **Pharmaceuticals: restrictions in use and availability**. Geneva: The Organization; 2001. Available: www.who.int/medicines/library/qsm/edm-qsm-2001-3/edm-qsm-2001_3.pdf (accessed 2002 Aug).
36. **Updated safety information for risperdal* (risperidone) in elderly dementia patients, announced in Canada** [healthcare advisory]. Toronto: Janssen-Ortho Inc.; 2002 Oct 17. Available: http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/advisory/industry/risperdal2_e.html (accessed 2002 Oct 18).
37. Davidson M, Weiser M, Soares K. Novel antipsychotics in the treatment of psychosis and aggression associated with dementia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **Int Psychogeriatr** 2000;12 Suppl 1:271-7.
38. De Deyn PP, Katz IR. Control of aggression and agitation in patients with dementia: efficacy and safety of risperidone. **Int J Geriatr Psychiatry** 2000;15 Suppl 1:S14-22.
39. Schneider LS, Tariot PN, Lyketsos CG, Dagerman KS, Davis KL, Davis S, et al. National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE): Alzheimer disease trial methodology. **Am J Geriatr Psychiatry** 2001;9(4):346-60.
40. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. **J Clin Psychiatry** 2003;64(2):134-43.
41. De Deyn PP, Wirshing WC. Scales to assess efficacy and safety of pharmacologic agents in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. **J Clin Psychiatry** 2001;62 Suppl 21:19-22.
42. Perrault A, Oremus M, Demers L, Vida S, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of behavior and mood scales. **J Geriatr Psychiatry Neurol** 2000;13(4):181-96.
43. Guy W. Clinical global impressions (CGI) Scale. In: Rush AJ, editor. **Handbook of psychiatric measures**. 1st ed. Washington: American Psychiatric Association; 2000. p.100-2.
44. Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L, Jones BD. Extrapyramidal Symptom Rating Scale [abstract]. **Can J Neurol Sci** 1980;7(3):233.
45. Reisberg B. Functional assessment staging (FAST). **Psychopharmacol Bull** 1988;24(4):653-9.
46. Selan SG, Reisberg B. Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. **Int Psychogeriatr** 1992;4 Suppl 1:55-69.
47. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res** 1975;12(3):189-98.

Annexe 1 : Bases de données consultées et stratégies de recherche documentaire

<p>? Truncation symbol, one character only * Truncation symbol, any number of characters n Near/next (i.e., terms are near/next to one another, any order) “ ” Phrase l Link (i.e., to subheading) ti Title ab Abstract au Author de Descriptor dt Publication type tn Trade name mn Manufacturer name nd Device name md Device manufacturer rn Registry number (i.e., CAS) tw Text word</p>		
<p>BASES DE DONNÉES</p> <p>DIALOG®</p> <p>AgeLine</p> <p>BIOSIS</p> <p>Previews®</p> <p>EMBASE®</p> <p>MEDLINE®</p> <p>PASCAL</p> <p>PsycINFO®</p> <p>ToxFile</p>	<p>LIMITES</p> <p>Human (<i>BIOSIS, EMBASE, MEDLINE only</i>) 1985-</p>	<p>MOTS-CLÉS/DESCRIPTEURS</p> <p>Clinical Search (RCTs):</p> <p>AgeLine: dementia/de OR delirium/de</p> <p>BIOSIS: alzheimer disease/de OR alzheimer’s dementia/de OR alzheimer’s disease/de OR dementia/de OR creutzfeld-jakob disease/de OR lewy body disease/de OR pick’s disease/de OR huntington disease/de OR huntington’s disease/de OR delirium/de</p> <p>EMBASE: creutzfeldt jakob disease/de OR senile dementia!/de OR alzheimer disease/de OR diffuse lewy body disease/de OR frontotemporal dementia/de OR huntington chorea/de OR mental deterioration/de OR multiinfarct dementia/de OR pick presenile dementia/de OR presenile dementia/de OR cognitive defect/de OR wernicke korsakoff syndrome/de OR korsakoff psychosis/de OR binswanger encephalopathy/de OR progressive supranuclear palsy/de OR organic brain syndrome/de</p> <p>MEDLINE/ToxFile: alzheimer disease!/de OR creutzfeldt-jakob syndrome/de OR dementia, vascular!/de OR kluver-bucy syndrome/de OR lewy body disease/de OR pick disease of the brain/de OR huntington disease/de OR delirium/de OR wernicke encephalopathy/de OR korsakoff syndrome/de</p> <p>PsycINFO: dementia!/de OR delirium/de OR huntingtons disease/de OR wernickes syndrome/de OR korsakoffs psychosis/de OR alzheimers disease/de OR progressive supranuclear palsy/de</p>

	<p>All databases: dement*/ti,ab OR alzheimer* OR creutzfeld(1n) jakob OR CJD/ti,ab OR JCD/ti,ab OR "kluver bucy" OR "lewy (body OR bodies)" OR deliri*/ti,ab OR "pick* disease*" OR "lobar hyperact*" OR "brain hyperact*" OR huntington* OR binswanger* OR wernicke* OR korsakoff* OR (cognit* OR memor* OR mental*)(3n)(declin* OR impair* OR losing OR loss OR losses OR deteriorat*/ti,ab OR chronic(3n) cerebrovascular/ti,ab OR "organic brain (disease* OR syndrome*)" OR "supra nuclear pals*" OR "normal pressure hydrocephalus" OR shunt*/ti,ab OR "benign senescent forgetfulness" OR cerebr*(3n)deterior*/ti,ab OR cerebr*(3n)insufficien*/ti,ab OR confusion/ti,ab OR confused/ti,ab</p> <p style="text-align: center;"><i>AND</i></p> <p>AgeLine: agitation/de OR aggression/de OR delusions/de OR hallucinations/de</p> <p>BIOSIS: agitation/de OR aggression/de OR aggressiveness/de OR aggressive behavior/de OR delusions/de OR hallucinations/de</p> <p>EMBASE: agitation/de OR aggression!/de OR delusion/de OR hallucination/de</p> <p>MEDLINE/ToxFile: psychomotor agitation!/de OR aggression!/de OR delusions/de OR hallucinations/de</p> <p>PsycINFO: agitation/de OR aggression/de OR aggressive behavior/de OR delusions/de OR hallucinations/de</p> <p>All databases: agitat*/ti,ab OR (increased OR elevated OR excessive)(5n)"motor activit*/ti,ab OR psychomotor(1n)(excitement* OR hyperact* OR restless*/ti,ab OR "inner tension"/ti,ab OR "inwardly tense"/ti,ab OR aggression*/ti,ab OR aggressive*/ti,ab OR delusion/ti,ab OR hallucinat*/ti,ab</p> <p style="text-align: center;"><i>AND</i></p> <p>BIOSIS: clozapine/de OR risperidone/de OR olanzapine/de OR quetiapine/de OR ziprasidone/de OR amisulpride/de OR sertindole/de</p> <p>RN=106266-06-2 OR RN= 5786-21-0 OR RN=132539-06-1 OR RN=111974-69-7 OR RN=146939-27-7 OR RN=71675-85-9 OR RN=106516-24-9</p> <p>EMBASE: clozapine/de OR risperidone/de OR olanzapine/de OR quetiapine/de OR ziprasidone/de OR amisulpride/de OR aripiprazole/de OR iloperidone/de OR sertindole/de</p> <p>RN=106266-06-2 OR RN= 5786-21-0 OR RN=132539-06-1 OR</p>
--	--

	<p>RN=111974-69-7 OR RN=146939-27-7 OR RN=71675-85-9 OR RN=106516-24-9</p> <p>MEDLINE/ToxFile: clozapine/de OR risperidone/de</p> <p>PsycINFO: clozapine/de OR risperidone/de</p> <p>All databases: clozapine OR risperidone OR olanzapine OR quetiapine OR ziprasidone OR amisulpride OR aripiprazole OR iloperidone OR zotepine OR sertindole OR seroquel OR clozaril OR leponex OR risperdal OR belivon OR rispolin OR zyprexa OR deniban OR solian OR sulamid OR geodon OR abilitat OR zomaril OR zoleptil OR serdolect OR “atypical antipsycho*” OR “new generation antipsycho*” OR “second generation antipsycho*” OR “novel antipsycho*” OR “unconventional antipsycho*” OR “atypical neuroleptic*”</p> <p style="text-align: center;">AND</p> <p>AgeLine: controlled clinical trials/de OR randomized controlled trials/de OR meta analysis/de OR dt=meta analysis</p> <p>BIOSIS: multicenter study/de OR randomized controlled trial/de OR randomized clinical trial/de OR randomized trial/de OR evidence-based medicine/de OR meta-analysis/de</p> <p>EMBASE: major clinical study/de OR multicenter study/de OR controlled study!/de OR randomized controlled trial/de OR drug comparison!/de OR evidence based medicine!/de</p> <p>MEDLINE/ToxFile: controlled clinical trials!/de OR epidemiologic research design!/de OR dt=meta-analysis OR dt=multicenter study OR dt=randomized controlled trial OR dt=controlled clinical trial</p> <p>PsycINFO: meta analysis/de</p> <p>All databases: random* OR “single (blind* OR dumm* OR mask*)” OR “double (blind* OR dumm* OR mask*)” OR “triple (blind* OR dumm* OR mask*)” OR “treble (blind* OR dumm* OR mask*)” OR placebo* OR “meta analy*” OR metaanaly* OR “quantitative* (review* OR overview?*)” OR “systematic* (review* OR overview*)” OR “methodologic* (review* OR overview*)” OR “control* (study OR studies OR trial*)” OR RCT? OR “comparative (study OR studies)” OR (drug OR drugs)(3n)comparison*/ti,ab</p> <p><i>Performed 17 May 2002</i></p>
--	--

		<p><i>131 unique hits</i></p> <p><i>AgeLine - 0 records</i> <i>BIOSIS – 2 records</i> <i>EMBASE: 83 records</i> <i>MEDLINE – 35 records</i> <i>Pascal – 6 records</i> <i>PsycINFO – 5 records</i> <i>ToxFile – 0 records</i></p>
<p><i>DIALOG®</i></p> <p>AgeLine BIOSIS Previews® EMBASE® MEDLINE® PASCAL PsycINFO® ToxFile</p>	<p>Human (<i>BIOSIS,</i> <i>EMBASE,</i> <i>MEDLINE</i> <i>only</i>) 1985-2002</p>	<p>Clinical Search (soft study design):</p> <p><i>Same descriptors and keywords as per DIALOG RCT search, excluding RCT filter and adding:</i></p> <p>AgeLine: longitudinal study/de</p> <p>BIOSIS: case control study/de OR case control studies/de OR retrospective study/de OR cohort study/de OR longitudinal study/de OR prospective study/de</p> <p>EMBASE: clinical study!/de</p> <p>MEDLINE/ToxFile: epidemiologic studies!/de</p> <p>PsycINFO: retrospective studies/de OR prospective studies/de OR longitudinal studies/de OR followup studies/de</p> <p>All databases: “case control (study OR studies OR trial*)” OR “retrospective (study OR studies OR trial*)” OR “cohort (study OR studies OR trial*)” OR “longitudinal (study OR studies OR trial*)” OR “prospective (study OR studies OR trial*)” OR “observational (study OR studies OR trial*)” OR “follow-up (study OR studies OR trial*)” OR “follow up (study OR studies OR trial*)” OR “followup (study OR studies OR trial*)” OR “open label (study OR studies OR trial*)” OR “open-label (study OR studies OR trial*)”</p> <p><i>Performed 17 May 2002</i> <i>131 unique hits (excludes overlap with RCT results)</i></p> <p><i>AgeLine - 0 records</i> <i>BIOSIS – 0 records</i> <i>EMBASE: 114 records</i> <i>MEDLINE – 13 records</i> <i>Pascal – 3 records</i> <i>PsycINFO – 1 records</i> <i>ToxFile – 0 records</i></p>

<p>The Cochrane Collaboration & Update Software Ltd.</p> <p>The Cochrane Library, 2002, Issue 1</p>		<p>alzheimer disease!/de OR creutzfeldt-jakob syndrome/de OR dementia, vascular!/de OR huntington disease/de OR delirium/de OR wernicke encephalopathy/de OR dement* OR alzheimer* OR (creutzfeld AND jakob) OR CJD OR JCD OR “kluver bucy” OR “lewy bod*” OR deliri* OR “pick* disease*” OR “lobar hyperact*” OR “brain hyperact*” OR huntington* OR binswanger* OR wernicke* OR korsakoff* OR ((cognit* OR memor* OR mental*) AND (declin* OR impair* OR losing OR loss OR losses OR deteriorat*)) OR (chronic AND cerebrovascular) OR “organic brain (disease* OR syndrome*)” OR (cerebr* AND (deterior* OR insufficien*)) OR confusion OR confused</p> <p style="text-align: center;">AND</p> <p>psychomotor agitation!/de OR agitat* OR (psychomotor AND (excitement OR hyperactive? OR restlessness*)) OR ((increased OR elevated OR excessive) AND (“motor activity”))</p> <p style="text-align: center;">AND</p> <p>clozapine/de OR risperidone/de OR clozapine OR risperidone OR olanzapine OR quetiapine OR ziprasidone OR amisulpride OR aripiprazole OR iloperidone OR zotepine OR sertindole OR “atypical antipsycho*” OR “new generation antipsycho*” OR “second generation antipsycho*” OR “novel antipsycho*” OR “atypical neuroleptic*” OR seroquel or clozaril OR leponex OR risperidal OR belivon OR rispolin OR zyprexa OR deniban OR solian OR sulamid OR geodon OR abilitat OR zomaril OR zoleptil</p> <p><i>The Cochrane Database of Systematic Reviews = 25 complete reviews, 3 protocols; Database of Reviews of Effectiveness = 2 references; The Cochrane Controlled Trials Register = 19 references; 1 abstract by INAHTA and other healthcare agencies</i></p>
<p>Websites of HTA and related agencies; clinical trial registries; other databases</p>		<p>NZHTA; NICE; ECRI; National Research Register; University of York NHS Centre for Reviews and Dissemination – CRD databases; LILACS, etc.</p>

Annexe 2 : Instruments de mesure de l'évolution de l'état de santé des patients souffrant d'ALD

Échelles d'évaluation des symptômes psychologiques et comportementaux/ agitation dans la démence

Échelle d'évaluation de l'agitation-calme (ACES) : L'échelle ACES a été conçue par les Laboratoires de recherche Lilly pour évaluer l'agitation; la gamme de scores va de 1 pour l'agitation prononcée à 9 pour l'imperturbabilité²⁹.

Échelle de cotation de la pathologie comportementale dans la maladie d'Alzheimer (BEHAVE-AD) : L'échelle BEHAVE-AD, relativement simple, comporte deux sections : la symptomatologie et l'évaluation globale. La section sur la symptomatologie évalue 25 symptômes dans sept catégories : délire, hallucination, agressivité, perturbation des activités, perturbation du rythme diurne, perturbation affective et anxiété. Les soignants cotent chacun des items sur une échelle de quatre points en se fondant sur le comportement du patient dans les deux semaines précédentes (0=absent; 1=présent; 2=présent, accompagné d'un aspect émotif; 3=présent, accompagné en général d'éléments émotif et physique). Le score maximal de la section sur la symptomatologie est de 75. L'autre section porte sur l'évaluation globale de la gravité des SCPD par le soignant, d'après l'échelle suivante : 0=absolument pas dérangent pour le soignant ou dangereux pour le patient; 1=légèrement dérangent pour le soignant ou dangereux pour le patient; 2=modérément dérangent pour le soignant ou dangereux pour le patient; 3=très dérangent ou intolérable pour le soignant ou dangereux pour le patient⁴¹.

Le répertoire Cohen-Mansfield de l'agitation (CMAI) : Le CMAI est une échelle de cotation utilisée dans l'évaluation de traitements des SCPD. L'échelle de cotation de sept points évalue la fréquence de 29 comportements agités (p. ex., l'imprécation ou l'agressivité verbale, la ruade, les cris, la fiébrilité générale). La cotation est fondée sur le comportement des deux semaines précédentes : 1=jamais, 2=moins d'une fois la semaine; 3=une ou deux fois par semaine; 4=plusieurs fois par semaine; 5=une ou deux fois par jour; 6=plusieurs fois par jour; 7=plusieurs fois par heure. Le score maximal est de 203⁴¹.

Version centre d'accueil et d'hébergement du répertoire neuropsychiatrique (NPI/NH) : Le NPI a été créé pour évaluer une vaste gamme de perturbations neuropsychiatriques et établir la distinction entre divers types de démence. La fiabilité et la validité du NPI/NH ont été établies chez des résidents de CAH. L'instrument comprend dix items comportementaux et deux items neurovégétatifs. Le score de chacun des items (si le symptôme est présent) représente le produit de la fréquence (1=occasionnellement à 4=très fréquemment) et de la gravité (1=léger à 3=grave). Au regard de chacun des items, un score de perturbation professionnelle est obtenu en tenant compte des tâches, des efforts et du temps consacrés par le soignant à la maîtrise du comportement en particulier et de la détresse causée par le comportement (0=pas de perturbation à 5=perturbation extrême)^{30,42}.

Échelle du syndrome positif et négatif (PANSS) : L'échelle PANSS est conçue pour mesurer la gravité de la psychopathologie chez l'adulte souffrant de schizophrénie, d'un trouble schizo-affectif ou d'un trouble psychotique. L'échelle évalue les symptômes positifs et les symptômes

déficitaires. Elle comprend trois sous-échelles et 30 items : sept items forment l'échelle positive (p. ex., délire, désorganisation conceptuelle et hallucination), sept items composent l'échelle négative (p. ex., affect émoussé, retrait émotif, piètre interaction et retrait social passif/apathique), alors que l'échelle psychopathologique générale comprend 16 items (p. ex., préoccupations somatiques, anxiété, sentiment de culpabilité, maniérisme et gesticulation, retard moteur, indocilité, désorientation, impulsivité débridée et obsession). La sous-échelle sur l'excitation (PANSS-EC) du PANSS englobe cinq items : l'impulsivité débridée, la tension, l'hostilité, l'indocilité et l'exaltation^{29,43}.

Échelle d'évaluation psychiatrique abrégée tirée du PANSS (BPRS) : Initialement mise au point pour évaluer l'effet de traitements en recherche psychopharmacologique auprès de jeunes adultes ou d'adultes d'âge moyen, l'échelle comporte 16 items (ce nombre peut varier selon la version) choisis d'après leur utilité dans l'évaluation de la réponse au traitement d'un trouble psychiatrique, principalement la schizophrénie (p. ex., anxiété, hostilité, indocilité). La gravité des items est cotée par une échelle de sept points allant de 0=absent à 6=extrêmement grave^{29,42}.

Échelles d'évaluation des SEP ou troubles moteurs

Échelle des mouvements involontaires anormaux (AIMS) : Conçue pour relever l'occurrence de la dyskinésie chez des personnes traitées par un neuroleptique, l'échelle comprend 12 items évaluant les mouvements buccofaciaux, la dyskinésie périphérique ou tronculaire, la gravité globale, l'incapacité découlant des mouvements involontaires et la détresse causée par ces mouvements⁴³.

Échelle Barnes d'acathisie (BAS) : L'échelle de quatre items mesure l'acathisie causée par un médicament. Trois items (l'acathisie objective, la connaissance subjective de la fébrilité et la détresse subjective liée à la fébrilité) sont cotés sur une échelle de quatre points (0-3). Le quatrième item, l'évaluation clinique globale de l'acathisie, est coté par une échelle de cinq points (0-4)⁴³.

Échelle de cotation des symptômes extrapyramidaux (ESRS) : Conçue à l'origine en vue d'une étude sur la dyskinésie tardive chez des patients ambulatoires souffrant de schizophrénie traités par un neuroleptique pendant une longue période, l'échelle est formée d'un questionnaire sur les symptômes parkinsoniens (neuf items), de l'examen du médecin des mouvements parkinsoniens et dyskinétiques (huit items) et d'une évaluation clinique globale de la dyskinésie tardive⁴⁴.

Échelle Simpson-Angus de cotation extrapyramidale ou échelle de cotation des effets indésirables extrapyramidaux (SAS) : L'échelle, qui évalue les effets indésirables parkinsoniens et extrapyramidaux, comprend dix items, notamment la démarche, la chute du bras, le tremblement de l'épaule, la rigidité du coude, la rigidité du poignet, l'acathisie, la tête penchée, le tapotement, le tremblement et la salivation. Chaque item est coté sur une échelle de cinq points, où 0=l'absence du symptôme ou la normalité et 4=la forme la plus extrême de l'affection⁴³.

Autres échelles

Échelle d'impression clinique globale (CGI) : Instrument d'évaluation normalisé utilisé pour estimer la fréquence et la gravité de la maladie, le changement au fil du temps et l'efficacité du traitement médicamenteux, son usage est répandu dans les essais cliniques psychopharmacologiques. L'échelle CGI comprend trois sous-échelles globales : (i) la sous-échelle de gravité de la maladie va de 1=pas malade du tout à 7=parmi les plus gravement malades, (ii) la sous-échelle d'amélioration globale va de 1=très grande amélioration à 7=très grande détérioration et (iii) l'indice d'efficacité dont le score va de 0=amélioration prononcée et pas d'effets indésirables à 4=inchangé ou pire et effets indésirables qui l'emportent sur l'effet thérapeutique⁴³.

Échelle de stadification de l'état fonctionnel (FAST) : L'échelle de 16 items tirée du volet sur l'état fonctionnel et l'autonomie de l'échelle abrégée de cotation de l'état cognitif a été mise au point pour stadifier la démence dans la maladie d'Alzheimer, mais elle peut être appliquée à la stadification de l'état fonctionnel d'adultes atteints de détérioration cognitive de diverses étiologies^{45,46}.

Le mini-examen de l'état mental (MMSE) : Instrument d'évaluation de l'état mental cognitif d'administration rapide et relativement simple, le MMSE comprend 11 tâches ou questions posées au patient, qui évaluent la capacité du patient à s'orienter, à enregistrer, à être attentif, à calculer, à se rappeler et à utiliser le langage. L'étude de Chan et collab. a recours à une version cantonnaise du MMSE. Dans les études examinées ici, le MMSE n'a pas été utilisé en tant qu'instrument de mesure du principal paramètre d'intérêt; il a plutôt été utilisé pour évaluer si le traitement avait des effets néfastes sur la cognition^{33,47}.

Annexe 3 : Fiche d'évaluation de la qualité

Qualité de l'étude

N° de référence _____

Examineur _____

Randomisation

Score total :

0 1 2

Un essai mentionnant qu'il est « randomisé » se voit *attribuer un point*. L'essai qui décrit une méthode de randomisation appropriée (table de numéros aléatoires, générée par ordinateur) se voit *accorder un autre point*. Toutefois, si le compte rendu indique que l'essai est randomisé mais qu'il fait état d'une méthode de randomisation inappropriée (date de naissance, numéros d'hôpital), *un point est soustrait*.

Double insu

Score total :

0 1 2

Un essai mentionnant qu'il est « à double insu » se voit *attribuer un point*. L'essai qui décrit un mécanisme de double insu approprié (placebo identique, placebo actif) se voit *accorder un autre point*. Toutefois, si le compte rendu indique que l'étude est à double insu et fait état d'un mécanisme inapproprié (p. ex., comparaison d'un comprimé et d'une injection sans la technique du double placebo), *un point est soustrait*.

Abandons et retraits

Score total :

0 1

L'essai qui indique le nombre et les motifs des abandons se voit *accorder un point*. S'il n'y a aucune mention à ce sujet, *aucun point n'est accordé*.

Score TOTAL Faible (0-2 points) Moyen (3-4 points) Élevé (5 points)

Dissimulation de l'affectation

Appropriée Inappropriée Imprécise

Appropriée : Randomisation centrale; contenants numérotés ou codés; médicaments préparés à la pharmacie, numérotés en série dans des enveloppes opaques scellées, etc.

Inappropriée : Alternance; mention du numéro de dossier ou de la date de naissance, etc.

Imprécise : Le mode de dissimulation de l'affectation n'est pas indiqué ou ne correspond à aucune des deux catégories ci-dessus.

Annexe 4 : Fiche d'extraction des données

Résultats de l'étude sur l'efficacité : aigu/entretien	Initiales de l'examineur	_____
N° de l'étude :		
RÉFÉRENCE :		
Parrainage de l'industrie : Oui / Non / Pas de renseignements		
Les patients sont-ils répartis de façon aléatoire dans les divers groupes d'intervention :		Oui / Non
L'étude est-elle à double insu :	Oui / Non	Parallèle / Chassé-croisé
Type de patients :	Patients hospitalisés / Patients ambulatoires	
<u>Critère diagnostique de l'agitation :</u>		

Critères d'exclusion :

Groupes d'intervention				
Dose et fréquence				
Durée du traitement				
Période d'élimination préalable				
Autres médicaments autorisés pendant l'essai				
Nombre de patients	Sélectionnés			
	Admissibles			
	Randomisés			
	Évaluables			
	Abandons pour cause d'effets indésirables			
	N ^{bre} total d'abandons			
Sexe	H/F			
Âge (ans)				
État de la démence mesuré par MMSE ou une autre échelle				

Résolution des symptômes

Groupe d'intervention			
Amélioration selon le répertoire Cohen-Mansfield (CMAI)			
Amélioration selon la version du CAH du répertoire neuropsychiatrique (NPI/NH)			
Amélioration du score de pathologie comportementale de l'échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer (BEHAVE-AD)			
Amélioration selon l'échelle d'impression clinique globale (CGI)			
Amélioration selon le MMSE			
Répondants			
Taux d'hospitalisation/réhospitalisation			

Effets indésirables

Incidence de dyskinésie tardive			
Score de l'échelle Barnes d'acathisie			
Incidence de dyskinésie tardive et de SEP			
Score de l'échelle Simpson-Angus (SEP)			
Incidence de toutes les blessures (y compris les chutes)			
Incidence des chutes			
Incidence des blessures autres que les chutes			
Somnolence			
Démarche anormale			
Échelle de cotation des symptômes extrapyramidaux (ESRS)			

Annexe 5 : Liste des ouvrages de référence rejetés

1. Ouvrages écartés par suite de l'examen de l'article intégral

a) Analyse ultérieure ou de sous-groupe de l'une des études retenues

Clark WS, Street JS, Feldman PD, Breier A. The effects of olanzapine in reducing the emergence of psychosis among nursing home patients with Alzheimer 's disease. **J Clin Psychiatry** 2001;62(1):34-40.

Cummings JL, Street J, Masterman D, Clark WS. Efficacy of olanzapine in the treatment of psychosis in dementia with lewy bodies. **Dement Geriatr Cogn Disord** 2002;13(2):67-73.

Kennedy JS, Zagar A, Bymaster F, Nomikos G, Trzepacz PT, Gilmore JA, et al. The central cholinergic system profile of olanzapine compared with placebo in Alzheimer 's disease. **Int J Geriatr Psychiatry** 2001;16 Suppl 1:S24-32.

Mintzer J, Faison W, Street JS, Sutton VK, Breier A. Olanzapine in the treatment of anxiety symptoms due to Alzheimer 's disease: a post hoc analysis. **Int J Geriatr Psychiatry** 2001;16 Suppl 1:S71-7.

Street JS, Clark WS, Kadam DL, Mitan SJ, Juliar BE, Feldman PD, et al. Long-term efficacy of olanzapine in the control of psychotic and behavioral symptoms in nursing home patients with Alzheimer 's dementia. **Int J Geriatr Psychiatry** 2001;16 Suppl 1:S62-70.

b) Articles de fond

Daniel DG. Antipsychotic treatment of psychosis and agitation in the elderly. **J Clin Psychiatry** 2000;61 Suppl 14:49-52.

De Deyn PP. Risperidone in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. **Int Psychogeriatr** 2000;12 Suppl 1:263-9.

De Deyn PP, Katz IR. Control of aggression and agitation in patients with dementia: efficacy and safety of risperidone. **Int J Geriatr Psychiatry** 2000;15 Suppl 1:S14-22.

Jeste DV, Rockwell E, Harris MJ, Lohr JB, Lacro J. Conventional vs. newer antipsychotics in elderly patients. **Am J Geriatr Psychiatry** 1999;7(1):70-6.

c) Séries de cas prospectives ou études ouvertes

Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Tandberg E. Olanzapine for psychosis in patients with Parkinson's disease with and without dementia. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci** 1999;11(3):392-4.

Fernandez HH, Friedman JH, Jacques C, Rosenfeld M. Quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. **Mov Disord** 1999;14(3):484-7.

Gareri P, Cotroneo A, Marchisio U, Curcio M, De Sarro G. Risperidone in the treatment of behavioral disorders in elderly patients with dementia. **Arch Gerontol Geriatr** 2001;33 Suppl:173-82.

La Malfa G, Conte M, Bertelli M, Cabras P. L'utilizzo del risperidone nel trattamento dei Sintomi Comportamentali e Psicologici nella Demenza e nella prevenzione della istituzionalizzazione. **Nuova Riv Neurol** 2001;11(1):20-4.

Laks J, Engelhardt E, Marinho V, Rozenthal M, De Castro e Souza, Bacaltchuk J, et al. Efficacy and safety of risperidone oral solution in agitation associated with dementia in the elderly. **Arq Neuropsiquiatr** 2001;59(4):859-64.

Rainer MK, Masching AJ, Ertl MG, Kraxberger E, Haushofer M. Effect of risperidone on behavioral and psychological symptoms and cognitive function in dementia. **J Clin Psychiatry** 2001;62(11):894-900.

Workman RH, Orengo CA, Bakey AA, Molinari VA, Kunik ME. The use of risperidone for psychosis and agitation in demented patients with Parkinson's disease. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci** 1997;9(4):594-7.

d) Séries de cas rétrospectives, exposés de cas ou études cas-témoins

Belzie LR. Risperidone for AIDS-associated dementia: a case series. **Aids Patient Care STDS** 1996;10(4):246-9.

Duffy JD, Kant R. Clinical utility of clozapine in 16 patients with neurological disease. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci** 1996;8(1):92-6.

Edell WS, Tunis SL. Antipsychotic treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia in geropsychiatric inpatients. **Am J Geriatr Psychiatry** 2001;9(3):289-97.

Frenchman IB, Prince T. Clinical experience with risperidone, haloperidol, and thioridazine for dementia-associated behavioral disturbances. **Int Psychogeriatr** 1997;9(4):431-5.

Gutzmann H. Erfahrungen mit Risperidon in der Behandlung nichtkognitiver Störungen bei Demenz. **Nervenheilkunde** 2000;19(2):102-3.

Herrmann N, Rivard MF, Flynn M, Ward C, Rabheru K, Campbell B. Risperidone for the treatment of behavioral disturbances in dementia: a case series. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci** 1998;10(2):220-3.

Irizarry MC, Ghaemi SN, Lee-Cherry ER, Gomez-Isla T, Binetti G, Hyman BT, et al. Risperidone treatment of behavioral disturbances in outpatients with dementia. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci** 1999;11(3):336-42.

Jeanblanc W, Davis YB. Risperidone for treating dementia-associated aggression. **Am J Psychiatry** 1995;152(8):1239.

Kiraly SJ, Gibson RE, Ancill RJ, Holliday SG. Risperidone: treatment response in adult and geriatric patients. **Int J Psychiatry Med** 1998;28(2):255-63.

Leopold NA. Risperidone treatment of drug-related psychosis in patients with parkinsonism. **Mov Disord** 2000;15(2):301-4.

Lodge P, Tanner M, McKeogh MM. Risperidone in the management of agitation in HIV dementia. **Palliat Med** 1998;12(3):206-7.

Robertson B, Karlsson I, Eriksson L, Olsson JO, Olofsson H, Jacobsson NO, et al. An atypical neuroleptic drug in the treatment of behavioural disturbances and psychotic symptoms in elderly people. **Dementia** 1996;7(3):142-6.

e) Étude non axée sur un antipsychotique atypique

Lopez OL, Wisniewski SR, Becker JT, Boller F, DeKosky ST. Psychiatric medication and abnormal behavior as predictors of progression in probable Alzheimer disease. **Arch Neurol** 1999;56(10):1266-72.

2. Ouvrages rejetés par suite de l'examen du titre et du résumé

Treatment of special populations with the atypical antipsychotics. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. **J Clin Psychiatry** 1998;59 Suppl 12:46-52.

Drug therapy limited in patients with Huntington's disease. **Drugs Ther Perspect** 1999;14(12):5-7.

Novel antipsychotics in the treatment of psychosis and aggression associated with dementia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Discussion 5. **Int Psychogeriatr** 2000;12 Suppl 1:279-80.

Aarsland D, Bronnick K, Karlsen K. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a case study. **Int J Geriatr Psychiatry** 1999;14(1):69-72.

Akpaffiong M, Kunik ME, Hale D, Molinari V, Orengo C. Cross-cultural differences in demented geropsychiatric inpatients with behavioral disturbances. **Int J Geriatr Psychiatry** 1999;14(10):845-50.

Allain H, Schuck S, Mauduit N, Djemai M. Comparative effects of pharmacotherapy on the maintenance of cognitive function. **Eur Psychiatry** 2001;16 Suppl 1:35s-41s.

Allardyce J, McKeith IG. Dementia with Lewy bodies. **Rev Clin Gerontol** 1997;7(2):163-70.

Allen RL, Walker Z, D'Ath PJ, Katona CLE. Risperidone for psychotic and behavioural symptoms in Lewy body dementia. **Lancet** 1995;346(8968):185.

Angunawela II, Barker A. Anticholinesterase drugs for alcoholic Korsakoff syndrome. **Int J Geriatr Psychiatry** 2001;16(3):338-9.

Aouizerate P, Kinoo J, Loison B, Pillot B, Champigneulle O, Lochu A, et al. Efficacité clinique de la clozapine dans le traitement de la schizophrénie. **J Pharm Clin** 2001;20(1):17-24.

Auchus AP, Bissey-Black C. Pilot study of haloperidol, fluoxetine, and placebo for agitation in Alzheimer's disease. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci** 1997;9(4):591-3.

Avvisati P, di Ruberto F, Sarno A, Colasanti F. Studio comparato, nel reparto acuti, di strategie terapeutiche con neurolettici tradizionali vs neurolettici atipici di nuova generazione (olanzapina, clozapina, risperidone). **G Neuropsicofarmacologia** 2001;23(1):5-13.

Ballard CG, O'Brien JT, Swann AG, Tho. The natural history of psychosis and depression in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: persistence and new cases over 1 year of follow-up. **J Clin Psychiatry** 2001;62(1):46-9.

Barber R, Panikkar A, McKeith IG. Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management. **Int J Geriatr Psychiatry** 2001;16 Suppl 1:S12-18.

Beck S, Paton C, Euba R, Goddard C. Atypical antipsychotics in the elderly. **Int J Psychiatry Clin Pract** 2001;5(4):257-61.

Bhana N, Spencer CM. Risperidone: a review of its use in the management of the behavioural and psychological symptoms of dementia. **Drugs Aging** 2000;16(6):451-71.

Blass DM, Steinberg M, Leroi I, Lyketsos CG. Successful multimodality treatment of severe behavioral disturbance in a patient with advanced Huntington's disease. **Am J Psychiatry** 2001;158(12):1966-72.

Bogelman G, Hirschmann S, Modai I. Olanzapine and Huntington's disease. **J Clin Psychopharmacol** 2001;21(2):245-6.

- Boon E, Bouckaert F, Dom R. Natriumvalproaat in de behandeling van gedragsstoornissen bij dementie en affectieve stoornissen bij ouderen: Literatuuroverzicht. **Tijdschr Geneeskunde** 2002;58(7):444-52.
- Borson S, Raskind MA. Clinical features and pharmacologic treatment of behavioral symptoms of Alzheimer's disease. **Neurology** 1997;48(5 Suppl 6):S17-24.
- Bottlender R, Moller HJ. Negative symptoms due to sleep apnea syndrome in a patient with a delusional disorder. **Eur Psychiatry** 1999;14(6):352.
- Brass N. Risperidon bringt Unruhe und Aggressivitat zum Verschwinden [Risperidone in the treatment of severe behavioral disorders in dementia]. **Arztl Prax Neurol Psychiatr** 1999;(4):27.
- Breier A, Berg PH. The psychosis of schizophrenia: prevalence, response to atypical antipsychotics, and prediction of outcome. **Biol Psychiatry** 1999;46(3):361-4.
- Brennan R, Lonergan V, Quilinan T, Walsh M. Case studies on the use of risperidone for the treatment of agitation in elderly patients with dementia. **J Clin Res** 1999;2(85-91):85-91.
- Brieger P, Bolling S. Zwangsstörung mit Totungsimpulsen und paranoider Symptomatik bei vaskularer Enzephalopathie [Obsessive-compulsive disorder with homicidal impulses and paranoid symptoms in a patients with vascular encephalopathy]. **Psychiatr Prax** 1997;24(5):245-7.
- Brown TM. Clozapine, neuroleptic malignant syndrome, and pancerebellar syndrome. **Psychosomatics** 1999;40(6):518-20.
- Burke WJ, Pfeiffer RF, McComb RD. Neuroleptic sensitivity to clozapine in dementia with Lewy bodies. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci** 1998;10(2):227-9.
- Butler PV. Diurnal variation in Cotard's syndrome (copresent with Capgras delusion) following traumatic brain injury. **Aust N Z J Psychiatr** 2000;34(4):684-7.
- Carter J, Thrasher S, Thornicroft G. Cognitive impairment and clozapine. **Br J Psychiatry** 1994;164(Jan):132-3.
- Chan Y, Pariser SF, Neufeld G. Atypical antipsychotics in older adults. **Pharmacotherapy** 1999;19(7):811-22.
- Chatterton R, Cardy S, Schramm TM. Neuroleptic malignant syndrome and clozapine monotherapy. **Aust N Z J Psychiatr** 1996;30(5):692-3.
- Chen B, Cardasis W. Delirium induced by lithium and risperidone combination. **Am J Psychiatry** 1996;153(9):1233-4.
- Colon-Emeric C, White H. Case report: catatonia and neuroleptic malignant syndrome in the nursing home. **Ann Long-Term Care** 1999;7(1):28-30.
- Conn DK, Fansabedian N. Pattern of use of neuroleptics and sedative-hypnotic medication in a Canadian long-term care facility. **Int J Geriatr Psychopharmacol** 1999;2(1):18-22.
- Conn DK, Simard M. Successful treatment of psychosis with olanzapine in a case of early dementia with Lewy bodies. **Int J Geriatr Psychopharmacol** 1999;2(1):47-9.
- Conn DK, Lief S. Diagnosing and managing delirium in the elderly. **Can Fam Physician** 2001;47:101-8.
- Cummings JL, McPherson S. Neuropsychiatric assessment of Alzheimer's disease and related dementias. **Aging Clin Exp Res** 2001;13(3):240-6.

- Curran MP, Perry CM. Spotlight on amisulpride in schizophrenia. **CNS Drugs** 2002;16(3):207-11.
- Daly MP. Diagnosis and management of Alzheimer disease. **J Am Board Fam Pract** 1999;12(5):375-85.
- Davidson M, Weiser M, Soares K. Novel antipsychotics in the treatment of psychosis and aggression associated with dementia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **Int Psychogeriatr** 2000;12 Suppl 1:271-7.
- De Deyn PP, Wirshing WC. Scales to assess efficacy and safety of pharmacologic agents in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. **J Clin Psychiatry** 2001;62 Suppl 21:19-22.
- Devarajan S, Dursun SM. Aggression in dementia with lamotrigine treatment. **Am J Psychiatry** 2000;157(7):1178.
- Diederich N, Keipes M, Graas M, La clozapine dans le traitement des manifestations psychiatriques de la maladie de Parkinson. **Rev Neurol** 1995;151(4):251-7.
- Douki S, Taktak MJ, Ben Zineb S, Cheour M. Les stratégies thérapeutiques face à un premier épisode psychotique. **Encephale** 1999;25(Spec Iss III):44-51.
- Ellis C, Lemmens G, Parkes JD, Abbott RJ, Pye IF, Leigh PN, et al. Use of apomorphine in Parkinsonian patients with neuropsychiatric complications to oral treatment. **Parkinsonism Relat Disord** 1997;3(2):103-7.
- Ely GM. Giant cell arteritis complicated by multi-infarct dementia. **J Clin Rheumatol** 1998;4(4):209-13.
- Fahs H, Potiron G, Senon JL, Perivier E. Thymorégulateurs dans l'agitation et les troubles du comportement chez le sujet dément. À propos de huit cas. **Encephale** 1999;25(2):169-74.
- Faivre T, Marie-Cardine M, Georgieff N. Intérêt de la clozapine dans le traitement des schizophrénies résistantes. **Psychol Med** 1991;23(5):549-60.
- Falsetti AE. Risperidone for control of agitation in dementia patients. **Am J Health Syst Pharm** 2000;57(9):862-70.
- Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. **Psychiatr Clin North Am** 1997;20(2):427-51.
- Fergusson E, Howard R. Donepezil for the treatment of psychosis in dementia with Lewy bodies. **Int J Geriatr Psychiatry** 2000;15(3):280-1.
- Finkel SI, Burns A, Cohen G. Behavioral and psychological symptoms of dementia: a clinical and research update: overview. **Int Psychogeriatr** 2000;12 Suppl 1:13-8.
- Fleischhacker WW, Hummer M, Kurz M, Kurzthaler I, Lieberman JA, Pollack S, et al. Clozapine dose in the United States and Europe: implications for therapeutic and adverse effects. **J Clin Psychiatry** 1994;55 Suppl B:78-81.
- Flint AJ, Van Reekum R. The pharmacologic treatment of Alzheimer's disease: a guide for the general psychiatrist. **Can J Psychiatry** 1998;43(7):689-97.
- Folstein MF, Hurley AD. Dementia in patients with mental retardation/developmental disabilities. **Ment Health Aspects Dev Disabil** 2002;5(1):28-31.
- Frenchman B, Prince T. Clinical experience with risperidone, haloperidol, and thioridazine for dementia-associated behavioral disturbances. **Int Psychogeriatr** 1997;9(4):431-5.
- Frenchman IB. Risperidone, haloperidol, and olanzapine for the treatment of behavioral disturbances in nursing home patients: a retrospective analysis. **Curr Ther Res** 2000;61(10):742-50.

- Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. **Mov Disord** 2000;15(2):201-11.
- Friedman JH, Fernandez HH. The nonmotor problems of Parkinson's disease. **Neurologist** 2000;6(1):18-27.
- Geroldi C, Frisoni GB, Bianchetti A, Trabucchi M. Drug treatment in Lewy body dementia. **Dement Geriatr Cogn Disord** 1997;8(3):188-97.
- Glick ID, Murray SR, Vasudevan P, Marder SR, Hu RJ. Treatment with atypical antipsychotics: new indications and new populations. **J Psychiatr Res** 2001;35(3):187-91.
- Glick ID, Lemmens P, Vester-Blokland E. Treatment of the symptoms of schizophrenia: a combined analysis of double-blind studies comparing risperidone with haloperidol and other antipsychotic agents. **Int Clin Psychopharmacol** 2001;16(5):265-74.
- Goldberg JF, Sacks MH, Kocsis JH. Low-dose lithium augmentation of divalproex in geriatric mania. **J Clin Psychiatry** 2000;61(4):304.
- Goldberg RJ, Goldberg J. Risperidone for dementia-related disturbed behavior in nursing home residents: a clinical experience. **Int Psychogeriatr** 1997;9(1):65-8.
- Goldberg RJ. Long-term use of risperidone for the treatment of dementia-related behavioral disturbances in a nursing home population. **Int J Geriatr Psychopharmacol** 1999;2(1):1-4.
- Goldberg RJ. The use of adjunctive divalproex for neuroleptic unresponsive behavioral disturbances in nursing home residents with dementia. **Ann Long-Term Care** 1999;7(2):63-6.
- Goldstein JM. Quetiapine fumarate (Seroquel®): a new atypical antipsychotic. **Drugs Today** 1999;35(3):193-210.
- Goodnick PJ, Barrios CA. Use of olanzapine in non-psychotic psychiatric disorders. **Expert Opin Pharmacother** 2001;2(4):667-80.
- Grossman F. A review of anticonvulsants in treating agitated demented elderly patients. **Pharmacotherapy** 1998;18(3):600-6.
- Gruzelier JH, Wilson L, Liddiard D, Peters E, Pusavat L. Cognitive asymmetry patterns in schizophrenia: Active and withdrawn syndromes and sex differences as moderators. **Schizophr Bull** 1999;25(2):349-62.
- Gupta S, O'Connell R, Parekh A, Krotz B, Stockwell D. Efficacy of valproate for agitation and aggression in dementia: case reports. **Int J Geriatr Psychopharmacol** 1998;1(4):244-8.
- Gustafson Y, Lundstrom M, Bucht G, Edlund A. Prevention and treatment of delirium in old age. **Tidsskr Nor Laegeforen** 2002;122(8):810-4.
- Habib A, Birkett DP, Devanand DP. Late onset mania. **Clin Gerontol** 1998;18(4):43-8.
- Hamon-Vilcot B, Chaufour S, Deschamps C, Canal M, Zieleniuk I, Ahtoy P, et al. Safety and pharmacokinetics of a single oral dose of amisulpride in healthy elderly volunteers. **Eur J Clin Pharmacol** 1998;54(5):405-9.
- Hawkins JW, Tinklenberg JR, Sheikh JI, Peysers CE, Yesavage JA. A retrospective chart review of gabapentin for the treatment of aggressive and agitated behavior in patients with dementias. **Am J Geriatr Psychiatry** 2000;8(3):221-5.
- Herrmann N, Lanctot KL. From transmitters to treatment: the pharmacotherapy of behavioural disturbances in dementia. **Can J Psychiatry** 1997;42 Suppl 1:51S-64S.

- Herrmann N. Recommendations for the management of behavioral and psychological symptoms of dementia. **Can J Neurol Sci** 2001;28 Suppl 1:S96-107.
- Hersh J, Chan YC, Smeltzer D. Identity shifts in temporal lobe epilepsy. **Gen Hosp Psychiatry** 2002;24(3):185-7.
- Howard R, Williams S, Bullmore E, Brammer M, Mellers J, Woodruff P, et al. Cortical response to exogenous visual stimulation during visual hallucinations. **Lancet** 1995;345(8941):70.
- Howard R, David A, Woodruff P, Mellers J, Wright I, Brammer M, et al. Seeing visual hallucinations with functional magnetic resonance imaging. **Dement Geriatr Cogn Disord** 1997;8(2):73-7.
- Hussain MF, Hussain S. Response of a patient with Lewy - body dementia to risperidone. **Adv Ther** 1998;15(4):194-6.
- Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1998;64(4):533-5.
- Jackson CW, Markowitz JS, Brewerton TD. Delirium associated with clozapine and benzodiazepine combinations. **Ann Clin Psychiatry** 1995;7(3):139-41.
- Jackson CW, Bachman DL. Narcolepsy-related psychosis misinterpreted as schizophrenia. **Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol** 1996;9(2):139-40.
- Jacobson SA. Delirium in the elderly. **Psychiatr Clin North Am** 1997;20(1):91-110.
- Javorsky DJ, Tremont G, Keitner GI, Parmentier AH. Cognitive and neuropsychiatric side effects of mefloquine. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci** 2001;13(2):302.
- Jenkins CA, Bruera E. Difficulties in diagnosing neuropsychiatric complications of corticosteroids in advanced cancer patients: two case reports. **J Pain Symptom Manage** 2000;19(4):309-17.
- Jeste DV, Krull AJ. Behavioral problems associated with dementia: diagnosis and treatment. **Geriatrics** 1991;46(11):28-34.
- Johansson A, Gustafson L. Psychiatric symptoms in patients with dementia treated in a psychogeriatric day hospital. **Int Psychogeriatr** 1996;8(4):645-58.
- Kato K, Wada T, Kawakatsu S, Otani K. Improvement of both psychotic symptoms and Parkinsonism in a case of dementia with Lewy bodies by the combination therapy of risperidone and L-DOPA. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** 2002;26(1):201-3.
- Khojainova N, Santiago-Palma J, Kornick C, Breitbart W, Gonzales GR. Olanzapine in the management of cancer pain. **J Pain Symptom Manage** 2002;23(4):346-50.
- Kucerova H. Risperidon: dalsi zkušenosti s léčbou v ambulantních podmínkách [Further experience in the out-patient treatment]. **Ceska Slov Psychiatr** 1998;94(6):336-40.
- Kulkarni RG, Brown DFM, Nadel ES. Altered mentation and seizure. **J Emerg Med** 2001;21(1):59-62.
- Kumar R. Acute severe catatonia in a young woman with chronic schizophrenia responding to parenteral clonazepam. **Aust N Z J Psychiatr** 2001;35(3):391.
- Kumar V, Brecher M, Jeste D, V. Psychopharmacology of atypical antipsychotics and clinical outcomes in elderly patients. The use of newer antipsychotic medications in the elderly. **J Clin Psychiatry Suppl** 1999;60(13):5-9.

- Lake JT, Rahman AH, Grossberg GT. Diagnosis and treatment of psychotic symptoms in elderly patients. **Drugs Aging** 1997;11(3):170-7.
- Lane H, Chang Y, Su M, Chiu C, Huang M, Chang W. Shifting from haloperidol to risperidone for behavioral disturbances in dementia : safety, response predictors, and mood effects. **J Clin Psychopharmacol** 2002;22(1):4-10.
- Lantz MS, Marin D. Pharmacologic treatment of agitation in dementia: a comprehensive review. **J Geriatr Psychiatry Neurol** 1996;9(3):107-19.
- Lapalio LR, Sakla SS. Distinguishing Lewy body dementia. **Hosp Pract** 1998;33(2):93-108.
- Lemke MR. Effect of carbamazepine on agitation and emotional lability associated with severe dementia. **Eur Psychiatry** 1995;10(5):259-62.
- Lemke MR. Carbamazepin bei dementiellen Erregungszuständen [Carbamazepine treatment of agitated dementia]. **Munch Med Wochenschr** 1995;137(15):241-4.
- Liappas J, Paparrigopoulos T, Kouzoupis A, Gouzaris A, Christodoulou GN. Functional psychosis in middle-aged people presenting as a long-lasting confusion state: a report of two cases. **Psychopathology** 2001;34(5):268-72.
- Liberini P, Valerio A, Memo M, Spano P. Lewy - body dementia and responsiveness to cholinesterase inhibitors: a paradigm for heterogeneity of Alzheimer 's disease? **Trends Pharmacol Sci** 1996;17(4):155-60.
- Lieberman A. Managing the neuropsychiatric symptoms of Parkinson's disease. **Neurology** 1998;50(6 Suppl 6):S33-8.
- Lingjaerde O. New perspectives on biological treatment of schizophrenia. **Acta Psychiatr Scand Suppl** 1994;90(384):102-7.
- Lipski PS, Death J. Risperidone in the treatment of agitated and aggressive patients with dementia. **Aust J Ageing** 1995;14(4):151-4.
- Lorberboym M, Lampl Y, Gilad R, Sadeh M. Tc-99m ethylcysteinate dimer brain SPECT perfusion imaging in ictal nonepileptic visual hallucinations. **Clin Nucl Med** 2002;27(2):87-91.
- Madhusoodanan S, Brenner R, Cohen CI. Role of atypical antipsychotics in the treatment of psychosis and agitation associated with dementia. **CNS Drugs** 1999;12(2):135-50.
- Maha A, Goetz K. Risperidone for the treatment of delusional disorder due to HIV disease. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci** 1998;10(1):111.
- Manford M, Andermann F. Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights. **Brain** 1998;121(10):1819-40.
- Mashiko H, Yokoyama H, Matsumoto H, Niwa SI. Trazodone for aggression in an adolescent with hydrocephalus. **Psychiatry Clin Neurosci** 1996;50(3):133-6.
- Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome: presentation of 2 cases and review of the literature. **Medicine** 2000;79(4):201-9.
- McCartney KN, Calvert GJ. Successful use of risperidone in adults with autism and pervasive developmental disorders: case reports. **Adv Ther** 1999;16(4):158-63.
- McShane R. Drug treatments for behavioural and psychological symptoms of dementia. A review. **CPD Bull Old Age Psychiatry** 2000;2(2):47-50.

Meltzer HY, Casey DE, Garver DL, Lasagna L, Marder SR, Masand PS, et al. Treatment of special populations with the atypical antipsychotics. **J Clin Psychiatry** 1998;59 Suppl 12:46-52.

Mendez MF, Bronstein YL, Christine DL. Excessive sweepstakes participation by persons with dementia. **J Am Geriatr Soc** 2000;48(7):855-6.

Menza MMA, Palermo B, Mark M. Quetiapine as an alternative to clozapine in the treatment of dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. **Ann Clin Psychiatry** 1999;11(3):141-4.

Menza MA. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. **Psychiatr Ann** 2002;32(2):99-104.

Meyer PS, Bond GR, Tunis SL, McCoy ML. Comparison between the effects of atypical and traditional antipsychotics on work status for clients in a psychiatric rehabilitation program. **J Clin Psychiatry** 2002;63(2):108-16.

Miglani JS, Kim KY, Chahil R. Gamma-hydroxy butyrate withdrawal delirium: a case report. **Gen Hosp Psychiatry** 2000;22(3):213-5.

Miller SW. Management of Alzheimer's disease. **Am Drug** 1999;216(12):56-63.

Mintzer JE, Hoernig KS, Mirski DF. Treatment of agitation in patients with dementia. **Clin Geriatr Med** 1998;14(1):147-75.

Mintzer JE. Underlying mechanisms of psychosis and aggression in patients with Alzheimer's disease. **J Clin Psychiatry** 2001;62 Suppl 21:23-5.

Mintzer JE, Madhusoodanan S, Brenner R. Risperidone in dementia. **Psychiatric Annals** 2000;30(3):181-7.

Moniz-Cook E, Woods RT, Richards K. Functional analysis of challenging behaviour in dementia: the role of superstition. **Int J Geriatr Psychiatry** 2001;16(1):45-56.

Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G. Gabapentin as a possible treatment of behavioral alterations in Alzheimer disease (AD) patients. **Eur J Neurol** 2001;8(5):501-2.

Munchau A, Bhatia KP. Pharmacological treatment of Parkinson's disease. **Postgrad Med J** 2000;76(900):602-10.

Naarding P, Kremer HPH, Zitman FG. Huntington's disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. **Eur Psychiatry** 2001;16(8):439-45.

Nacasch N, Dolberg OT, Hirschmann S, Dannon P, Grunhaus LJ. Clozapine for the treatment of agitated-depressed patients with cognitive impairment: a report of three cases. **Clin Neuropharmacol** 1998;21(2):132-4.

Negron AE, Reichman WE. Risperidone in the treatment of patients with Alzheimer's disease with negative symptoms. **Int Psychogeriatr** 2000;12(4):527-36.

Oles KS. Parkinson's disease and the elderly patient. **J Geriatr Drug Ther** 1992;6(4):41-71.

Orengo CA, Kidwell K, Kunik ME, Molinari VA. The effect of risperidone on cognitive performance in elderly psychotic and aggressive patients with dementia: a pilot study. **Int J Geriatr Psychopharmacol** 1998;1(4):193-6.

Ortiz de Zarate EA, Malo OP, Pacheco YL, Etxebeste PM, Aragues FM. Delirio parasitario. Revisión y casos clínicos [Delusion of parasitosis. Review and clinical cases]. **An Psiquiatr** 1999;15(6):241-5.

Oyewole D, Skerritt U, Montgomery S. Jaundice associated with the use of risperidone in a case of presenile dementia. **Int J Geriatr Psychiatry** 1996;11(2):177.

- Park CW, Riggio S. Disulfiram - ethanol induced delirium. **Ann Pharmacother** 2001;35(1):32-5.
- Passik SD, Cooper M. Complicated delirium in a cancer patient successfully treated with olanzapine. **J Pain Symptom Manage** 1999;17(3):219-23.
- Patterson C. Canadian Consensus Conference on Dementia: two years later. **Can J Neurol Sci** 2001;28 Suppl 1:S1-2.
- Peralta V, Cuesta MJ, Martinez-Larrea A, Serrano JF. Patterns of symptoms in neuroleptic-naive patients with schizophrenia and related psychotic disorders before and after treatment. **Psych Res** 2001;105(1-2):97-105.
- Perry RJ, Miller BL. Pharmacological treatment of frontotemporal dementia. **Int J Geriatr Psychopharmacol** 2000;2(3):127-31.
- Poersch M, Hufnagel A, Smolenski C. Medikamentös induzierte Asterixis verstärkt durch relative Hypoglykämie [Drug-induced asterixis amplified by relative hypoglycemia]. **Nervenarzt** 1996;67(4):323-6.
- Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R, Gaile S. An open trial of valproate for agitation in geriatric neuropsychiatric disorders. **Am J Geriatr Psychiatry** 1997;5(4):344-51.
- Pryse-Phillips W. A drug to control behavioural disturbances of dementia. **Mature Med Can** 2000;3(2):58.
- Purandare N, Allen NHP, Burns A. Behavioural and psychological symptoms of dementia. **Rev Clin Gerontol** 2000;10(3):245-60.
- Raji M, Liu D, Wallace D. Sexual aggressiveness in a patient with dementia: sustained clinical response to citalopram. **Ann Long-Term Care** 2000;8(1):81-3.
- Rajna P, Baran B, Gazdag G, Csibri E. Neuroleptikumok alkalmazása gerontopszichiatriai populáció agitatásgal járó kókepeiben [Application of neuroleptic drugs in gerontopsychiatric patients with diseases characterized with agitation as a prominent symptom]. **Psychiatr Hung** 1996;11(4):424-32.
- Rao V, Lyketsos CG. Delusions in Alzheimer 's disease: a review. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci** 1998;10(4):373-82.
- Raskind MA, Peskind ER. Alzheimer 's disease and related disorders. **Med Clin North Am** 2001;85(3):803-17.
- Reichman WE. Alzheimer 's disease: clinical treatment options. **Am J Manag Care** 2000;6(22 Suppl):S1125-38.
- Riva E, Nobili A, Trecate F. Impiego "ragionato" dei neurolettici per il controllo dei disturbi del comportamento in corso di malattia di Alzheimer ["Judicious" use of neuroleptic drugs in the treatment of behavioral symptoms in the course of Alzheimer disease]. **Recenti Prog Med** 1998;89(11):598-603.
- Riva M, Landonio G, Arena O, Citterio A, Galli C, Ferrante E, et al. Pathophysiology, clinical manifestations and supportive care of metastatic brain cancer. **FORUM Trends Exp Clin Med** 2001;11(1):4-25.
- Rivas-Vazquez RA, Carrazana EJ, Rey GJ, Blais MA, Racher DA. Alzheimer 's disease: pharmacological treatment and management. **Clin Neuropsychol** 2000;14(1):93-109.
- Robert PH, Allain H, Gérard D. Revue des données d'efficacité et de tolérance du tiapride. **Rev Geriatr** 1999;24(8):653-9.
- Roger M, Gérard D, Léger JM. Intérêt du tiapride dans les états d'agitation du sujet âgé. Revue des études publiées. **Encéphale** 1998;24(5):462-8.

- Rosin RA, Levine MD, Peskind E. Transdermal nicotine for agitation in dementia. **Am J Geriatr Psychiatry** 2001;9(4):443-4.
- Ruggieri S, De Pandis MF, Bonamartini A, Vacca L, Stocchi F. Low dose of clozapine in the treatment of dopaminergic psychosis in Parkinson's disease. **Clin Neuropharmacol** 1997;20(3):204-9.
- Sage JI, Mark MH. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease in the elderly. **J Gen Intern Med** 1994;9(10):583-9.
- Salzman C, Heun R, Roesler M, Allain H. Treatment of the agitation of late-life psychosis and Alzheimer's disease. Treatment of behavioral symptoms in elderly patients - an update on tiapride. **Eur Psychiatry** 2001;16 Suppl 1:25s-8s.
- Schatzberg AF, Debattista C. Phenomenology and treatment of agitation. **J Clin Psychiatry** 1999;60 Suppl 15:17-20.
- Schneider LS, Tariot PN, Lyketsos CG, Dagerman KS, Davis KL, Davis S, et al. National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE): Alzheimer disease trial methodology. **Am J Geriatr Psychiatry** 2001;9(4):346-60.
- Schreiber W, Krieg JC. Das Hoigne-Syndrom: Kasuistik und aktueller Literaturüberblick [Hoigne's syndrome: case report and review of the literature]. **Nervenarzt** 2001;72(7):546-8.
- Schwartz TL, Dewan MJ, Armenta WA. Sustained manic delirium. **J Pharm Technol** 2000;16(4):147-50.
- Scicutella A. Late-life obsessive-compulsive disorder and Huntington's disease. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci** 2000;12(2):288-9.
- Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, Maki N, Hokoishi K, Nebu A, et al. Reducing the burden of caring for Alzheimer's disease through the amelioration of 'delusions of theft' by drug therapy. **Int J Geriatr Psychiatry** 2002;17(3):211-7.
- Shiwach RS, Woods S. Risperidol and withdrawal bruxism in Lewy body dementia. **Int J Geriatr Psychiatry** 1998;13(1):65-6.
- Shua-Haim JR, Shua-Haim V, Comsti E, Ross JS. Donepezil (Aricept®) treatment of multi infarct dementia: the caregivers and clinical impression. **Am J Alzheimers Dis** 2000;15(4):201-11.
- Sipahimalani A, Sime RM, Masand PS. Treatment of delirium with risperidone. **Int J Geriatr Psychopharmacol** 1997;1(1):24-6.
- Skjerve A, Nygaard HA. Improvement in sundowning in dementia with Lewy bodies after treatment with donepezil. **Int J Geriatr Psychiatry** 15(12):1147-51.
- Smith DJ, Yukhnovich S. Adverse reactions to rivastigmine in three cases of dementia. **Aust N Z J Psychiatr** 2001;35(5):694-5.
- Soares JC, Gershon S. Therapeutic targets in late-life psychoses: review of concepts and critical issues. **Schizophr Res** 1997;27(2-3):227-39.
- Solomons K, Berman KG, Gibson BA. All that seizes is not clozapine. **Can J Psychiatry** 1998;43(3):306-7.
- Soygur H, Palaoglu O, Altinors N, Corapcioglu D, Erdogan G, Ayhan IH. Melperone treatment in an organic delusional syndrome induced by hyperprolactinemia: a case report. **Eur Neuropsychopharmacol** 1997;7(2):161-3.

- Spisla C, Bunter M. Behandlung, des von Clozapin ausgelosten Medikamentendeliriums, mit Haloperidol [Treatment with haloperidol of a drug delirium triggered by clozapine]. **Psychiatr Prax** 1997;24(6):308.
- Stacy M, Brownlee HJ. Treatment options for early Parkinson's disease. **Am Fam Physician** 1996;53(4):1281-9.
- Stanilla JK, De Leon J, Simpson GM. Clozapine withdrawal resulting in delirium with psychosis: a report of three cases. **J Clin Psychiatry** 1997;58(6):252-5.
- Stip E. Quetiapine and cognitive improvement in a patient with schizophrenia. **J Clin Psychiatry** 1999;60 Suppl 23:27-8.
- Stoppe G, Brandt CA, Staedt JH. Behavioural problems associated with dementia: the role of newer antipsychotics. **Drugs Aging** 1999;14(1):41-54.
- Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Berisford MA, Mahler ME. A double - blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. **Am J Geriatr Psychiatry** 1997;5(1):60-9.
- Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Wheatley M, V, Mahler ME. Does behavioral improvement with haloperidol or trazodone treatment depend on psychosis or mood symptoms in patients with dementia? **J Am Geriatr Soc** 2001;49(10):1294-300.
- Sunderland T. Treatment of the elderly suffering from psychosis and dementia. **J Clin Psychiatry** 1996;57 Suppl 9:53-6.
- Takahashi H, Yoshida K, Higuchi H, Shimizu T. Development of parkinsonian symptoms after discontinuation of carbamazepine in patients concurrently treated with risperidone: two case reports. **Clin Neuropharmacol** 2001;24(6):358-60.
- Tariot P, Gaile SE, Castelli NA, Porsteinsson AP. Treatment of agitation in dementia. **New Dir Ment Health Serv** 1997;(76):109-23.
- Tariot PN. Treatment strategies for agitation and psychosis in dementia. **J Clin Psychiatry** 1996;57(Suppl 14):21-9.
- Tariot PN, Ryan JM, Porsteinsson AP, Loy R, Schneider LS. Pharmacologic therapy for behavioral symptoms of Alzheimer 's disease. **Clin Geriatr Med** 2001;17(2):359-76.
- Tollefson GD, Taylor CC. Olanzapine: preclinical and clinical profiles of a novel antipsychotic agent. **CNS Drug Reviews** 2000;6(4):303-63.
- Torruella I, Alfonso CA, Young R, Stolber M, Hirsch J. HIV dementia presenting with somatic delusions and psychogenic polydipsia. **Psychosomatics** 1999;40(2):134.
- Treloar A, Beck S, Paton C. Administering medicines to patients with dementia and other organic cognitive syndromes. **Adv Psychiatr Treat** 2001;7(6):444-52.
- Tune LE. Risperidone for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. **J Clin Psychiatry** 2001;62 Suppl 21:29-32.
- Uhl D. Consensus: Medikamentöse Behandlung der Alzheimer–Demenz [Consensus Conference: Drug Therapy of Alzheimer 's Dementia]. **Dtsch Apoth Ztg** 1998;138(18):30-1.
- Valldeoriola F, Molinuevo J. Therapy of behavioral disorders in Parkinson's disease. **Biomed Pharmacother** 1999;53(3):149-53.

- Vallette N, Gosselin O, Kahn JP. Efficacité de la clozapine (Leponex) au cours de la chorée de Huntington : à propos d'un cas clinique. **Encéphale** 2001;27(2):169-71.
- Vasil'ev AA, Nuller IL. Lolitissledovanie struktury trevozhno-bredovogo sindroma u bol'nykh shizofreniei v protsesse terapii anksikami [Structure of the anxious- delusional syndrome of schizophrenic patients during treatment with anxiolytics]. **Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova** 1986;86(8):1217-22.
- Vidailhet M. Fausses maladies de Parkinson : existe-t-il des possibilités thérapeutiques ? **Neuro-Psy** 1999;14(2):74-6.
- Wancata J. Risperidone for non-cognitive symptoms of dementia. **Int J Psychiatry Clin Pract** 2000;4(3):249-51.
- Wengel SP, Roccaforte WH, Burke WJ, Bayer BL, McNeilly DP, Knop D. Behavioral complications associated with donepezil. **Am J Psychiatry** 1998;155(11):1632-3.
- Wilhelm-Gossling C. Neuroleptikaverordnungen bei dementen Alterspatienten. Zum verlauf in Altenheimen nach stationar psychiatrischer Behandlung [Antipsychotics given to elderly demented patients. Course in nursing homes after psychiatric hospital treatment]. **Nervenarzt** 1998;69(11):999-1006.
- Wilson WH, Claussen AM. Seizures associated with clozapine treatment in a state hospital. **J Clin Psychiatry** 1994;55(5):184-8.
- Wiseman SV, McAuley JW, Freidenberg GR, Freidenberg DL. Hypersexuality in patients with dementia: possible response to cimetidine. **Neurology** 2000;54(10):2024.
- Young BK, Camicioli R, Ganzini L. Neuropsychiatric adverse effects of antiparkinsonian drugs. Characteristics, evaluation and treatment. **Drugs Aging** 1997;10(5):367-83.
- Zarate CA, Jr., Baldessarini RJ, Siegel AJ, Nakamura A, McDonald J, Muir-Hutchinson LA, et al. Risperidone in the elderly: a pharmacoepidemiologic study. **J Clin Psychiatry** 1997;58(7):311-7.
- Zerjav-Lacombe S, Dewan V. Possible serotonin syndrome associated with clomipramine after withdrawal of clozapine. **Ann Pharmacother** 2001;35(2):180-2.
- Zoldan J, Friedberg G, Livneh M, Melamed E. Psychosis in advanced Parkinson's disease: treatment with ondansetron, a 5-HT3 receptor antagonist. **Neurology** 1995;45(7):1305-8.