

Nouvelles perspectives dans le traitement de l'agitation liée à la maladie d'Alzheimer

Pour la première fois en Suisse, un médicament est spécifiquement indiqué pour traiter l'agitation liée à la maladie d'Alzheimer (AMA): le 30 août 2024, le brexpiprazole (REXULTI®) a été autorisé pour le traitement des patientes et patients adultes atteints d'AMA qui ne répondent pas aux interventions non pharmacologiques (1). À l'occasion du Congrès PSY de la Société suisse de psychiatrie et psychothérapie (SSPP), qui s'est tenu les 12 et 13 septembre à Berne, cette nouvelle perspective a été présentée lors d'un symposium.

La maladie d'Alzheimer est une affection très répandue, qui représente 60 à 80 % des cas de démence (2). Outre le déclin cognitif, la maladie d'Alzheimer s'accompagne souvent de symptômes neuropsychiatriques (SNP) tels que la dépression, les états anxieux, l'irritabilité et l'agitation (3, 4). À cet égard, l'agitation est l'un des aspects les plus complexes, les plus pénibles et aussi les plus coûteux de la maladie d'Alzheimer (4, 5). Selon des données américaines, ce symptôme se manifeste chez environ la moitié des patientes et patients atteints de la maladie d'Alzheimer (6). Lors du déjeuner-symposium de Lundbeck, le Dr méd. Ulrich Hemmeter, privat-docent (Services de psychiatrie des Grisons et Centre psychiatrique d'Appenzell) et la Dre méd. Sarah Trost, privat-docent (Médecine gériatrique universitaire Felix Platter, de Bâle) sont les deux experts qui se sont exprimés sur l'importance de l'agitation dans la pratique, sur les directives actuelles et sur le brexpiprazole comme nouvelle option de traitement autorisée pour l'AMA.

L'agitation est plus qu'une simple agressivité

Les premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer se manifestent souvent par des troubles du comportement, a déclaré le Dr Hemmeter au début de son exposé. L'agitation fait également partie des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD). Dans la CIM-11, le tableau clinique est décrit comme une activité psychomotrice cliniquement significative, accompagnée d'une tension nerveuse accrue et/ou d'un comportement hostile ou violent (7). En général, l'agitation se manifeste à tous les stades de la démence et affecte non seulement les patientes et les patients, mais aussi le personnel soignant et les proches (6, 8). Pour évaluer systématiquement l'agitation, on utilise l'échelle d'agitation de Cohen-Mansfield (CMAI) (9). Un grand nombre des 29 comportements listés

sur le CMAI peuvent être regroupés selon quatre facteurs robustes, tels que le comportement avec agitation verbale, le comportement avec agitation physique non agressive et le comportement avec agitation agressive, ainsi que le comportement de dissimulation et de thésaurisation, fournissant ainsi un cadre pour la compréhension de l'agitation et des comportements inappropriés chez les personnes atteintes de démence (Tab. 1) (10).

Directives actualisées pour la prise en charge des SCPD

Les directives actuelles pour la prise en charge des SCPD émises par la Société suisse de psychiatrie et psychothérapie de la personne âgée (SSPPA) comprennent à la fois des approches non pharmacologiques et pharmacologiques (11). Si les interventions non pharmacologiques telles que la musicothérapie ou la thérapie par le mouvement ne sont pas efficaces, un traitement médicamenteux peut également être mis en place (11). Bien que certains antipsychotiques atypiques, tels que la rispéridone, soient efficaces contre l'agressivité dans la maladie d'Alzheimer, ils présentent généralement un profil bénéfice/risque défavorable et ne sont pas autorisés pour l'AMA, a expliqué le Dr Hemmeter (12, 13). Grâce à l'au-

torisation du brexpiprazole pour le traitement de l'AMA, une option thérapeutique spécifique à l'agitation est désormais disponible en Suisse pour la première fois (1).

Le brexpiprazole, une nouvelle option de traitement de l'AMA

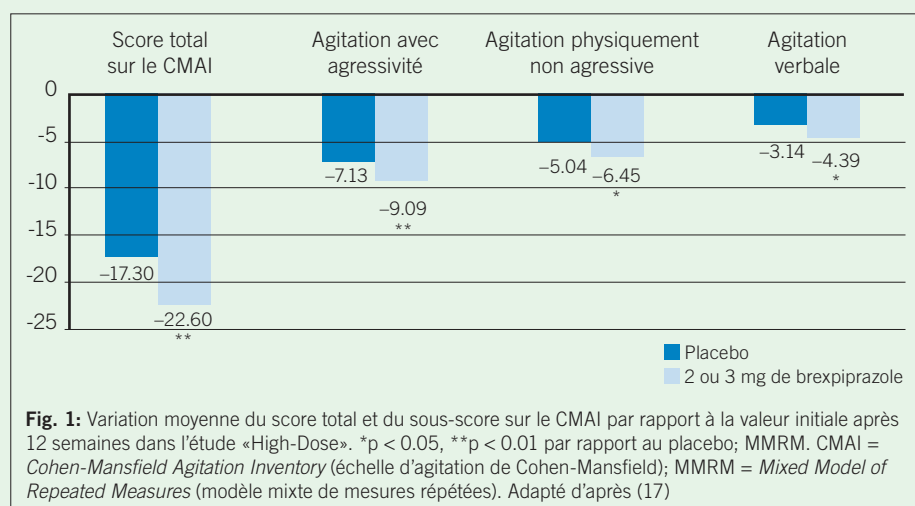
La Dre Trost considère également le brexpiprazole comme une extension importante des options thérapeutiques pharmacologiques de l'AMA. Le principe actif est déjà autorisé en Suisse pour le traitement de la schizophrénie chez les patientes et patients adultes et présente une faible tendance aux effets secondaires d'activation et de sédation (1, 14). Il est considéré comme un modulateur de l'activité sérotonine-dopamine; il exerce une activité agoniste partielle sur les récepteurs de la sérotonine 5-HT_{1A} et de la dopamine D₂, ainsi qu'une activité antagoniste sur les récepteurs de la sérotonine 5-HT_{2A} et de la noradrénaline A_{1B}/a_{2C} (15). L'autorisation du brexpiprazole repose sur trois études internationales de phase 3 multicentriques, randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo, d'une durée de 12 semaines (16, 17). Une étude d'extension de 12 semaines a également permis d'évaluer la sécurité et la tolérance sur une période de traitement plus longue (18). Les études ont inclus des patientes et

De nombreux comportements d'AMA peuvent être regroupés selon quatre facteurs robustes qui fournissent un cadre pour la compréhension de l'agitation et des comportements inappropriés chez les personnes atteintes de démence. Adapté d'après (10)	
Tab. 1	
Facteur	Exemples de comportements d'AMA
Comportement avec agitation verbale	• Se plaint • Recherche constante et injustifiée d'attention/d'aide • Répétition de phrases et de questions • Négativisme
Comportement avec agitation physique non agressive (activité motrice excessive)	• Déambulations • Agitation généralisée • Tentative de se rendre à un autre endroit (s'enfuir)
Comportement agressif (physique et verbal)	• Donne des coups (y compris à soi-même) • Donne des coups de pied • Jure ou agresse verbalement • Lance des objets
Comportement de dissimulation et de thésaurisation	• Cache des objets • Amasse des objets

patients âgés de 55 à 90 ans ayant reçu un diagnostic de maladie d'Alzheimer potentielle et présentant des symptômes d'agitation ou d'agressivité. Les trois études ont été menées avec des posologies différentes, selon des programmes dits «Low-Dose» (à faible dose) (1 mg/j. ou 2 mg/j. de brexpiprazole), «Flex-Dose» (à dose flexible) (0.5 à 2 mg/j. de brexpiprazole) et «High-Dose» (à forte dose) (2 mg/j. ou 3 mg/j. de brexpiprazole) (16, 17). Après une phase de titration de 4 semaines, les patientes et patients ont été traités pendant 8 semaines selon le plan d'étude correspondant. Les études «Low-Dose» et «Flex-Dose» ont démontré qu'il fallait une dose minimale de 2 mg/j. de brexpiprazole pour obtenir une amélioration significative du résultat total au niveau du score sur le CMAI (critère d'évaluation prin-

cipal) par rapport au placebo (16). En comparaison au placebo, l'administration de brexpiprazole à raison de 2 mg/j. ou 3 mg/j. a permis d'observer une réduction significative de l'agitation après 12 semaines (déjà perceptible dès la semaine 8) par rapport à la valeur initiale selon le score sur le CMAI (17). La réduction significative par rapport au placebo a été observée aussi bien pour le score total relevé sur le CMAI (-22.6 contre -17.3; $p < 0.01$) que pour des facteurs isolés tels que l'agitation et l'agressivité (-9.09 contre -7.13; $p < 0.01$), le comportement avec agitation physique non agressive (-6.45 contre -5.04; $p < 0.05$) et le comportement avec agitation verbale (-4.39 contre -3.14; $p < 0.05$) (Fig. 1) (17). Dans une étude d'extension, les

patientes et patients ont reçu 2 ou 3 mg/j. de brexpiprazole pendant 12 semaines supplémentaires ($n = 259$) (18). Les résultats des études en matière de sécurité ont globalement montré une bonne tolérance du brexpiprazole (16–18). Dans l'étude «High-Dose», 40.7 % des patientes et patients sous brexpiprazole et 31 % des patientes et patients sous placebo ont signalé un événement indésirable apparu pendant le traitement (EIAT). Les EIAT les plus fréquents dans le groupe sous brexpiprazole étaient les suivants: somnolence (3.5 %), rhinopharyngite (3.1 %), vertiges (2.7 %), asthénie (2.2 %), diarrhée (2.2 %) et infections des voies urinaires (2.2 %) (17).



Conclusion

En résumé, les études présentées confirment que le brexpiprazole administré à raison de 2 à 3 mg/jour est un traitement efficace et bien toléré de l'AMA. Des améliorations significatives des symptômes d'agitation ont été observées, y compris de ceux s'étendant au-delà de l'agressivité (16, 17). Le brexpiprazole a présenté un profil de sécurité favorable jusqu'à 24 semaines de traitement (16–18). Ainsi, une option pharmacologique spécifique est disponible pour la première fois en Suisse pour les patientes et patients adultes atteints d'AMA qui ne répondent pas aux mesures non pharmacologiques (1).

Bibliographie

- Information professionnelle actuelle de REXULTI® (brexpiprazole) sur www.swissmedinfo.ch.
- Alzheimer-Gesellschaft, 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2022. 18(4): p. 700-789.
- Anatchkova, M., et al., Agitation in patients with dementia: a systematic review of epidemiology and association with severity and course. *Int Psychogeriatr*, 2019. 31(9): p. 1305-1318.
- Kales, H.C., L.N. Gitlin, and C.G. Lyketsos, Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*, 2015. 350: p. h369.
- Antonsdottir, I.M., et al., Advancements in the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*, 2015. 16(11): p. 1649-56.
- Halpern, R., et al., Using electronic health records to estimate the prevalence of agitation in Alzheimer disease/dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2019. 34(3): p. 420-431.
- Organisation mondiale de la Santé. (2022). CIM-11: Classification Internationale des Maladies (Onzième Révision). <https://icd.who.int/>. Dernière consultation: septembre 2024.
- Fillit, H., et al., Impact of agitation in long-term care residents with dementia in the United States. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021. 36(12): p. 1959-1969.
- Cohen-Mansfield. Instruction manual for the Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI), 1991.
- Rabinowitz, J., et al., Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005. 13(11): p. 991-8.
- Savaskan, E., et al., [Recommendations for the diagnostic and therapy of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD)]. *Praxis (Bern 1994)*, 2024. 113(2): p. 34-43.
- Yunusa, I., et al., Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 2019. 2(3): p. e190828.
- Information professionnelle actuelle de la rispéridone sur www.swissmedinfo.ch.
- Citrome, L., Activating and Sedating Adverse Effects of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Major Depressive Disorder: Absolute Risk Increase and Number Needed to Harm. *J Clin Psychopharmacol*, 2017. 37(2): p. 138-147.
- Maeda, K., et al., Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014. 350(3): p. 589-604.
- Grossberg, G.T., et al., Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Dementia: Two 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2020. 28(4): p. 383-400.
- Lee, D., et al., Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 2023. 80(12): p. 1307-1316.
- Grossberg et al. Efficacy, Safety and Tolerability of Brexpiprazole for the Treatment of Agitation Associated With Dementia due to Alzheimer's Disease: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial and a 12-Week Extension Trial. Oral presentation at American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP) Annual Meeting, May 30 – June 2, 2023; Miami Beach, Florida, USA.

Les références sont disponibles sur demande auprès de Lundbeck.

L'information professionnelle abrégée de REXULTI® se trouve à la [page XX](#).

Lundbeck (Suisse) SA

IMPRIMER

Rapport: Dr. sc. nat. Stefanie Jovanovic

Rédaction: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Source: SGPP Congrès 2024

Cet article a bénéficié du soutien financier de **Lundbeck (Suisse) SA**.

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach