

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1579

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Amandine BERNARD

le 5 octobre 2015

IMPACT DE LA MUSICOTHÉRAPIE SUR LA PRESCRIPTION DE
NEUROLEPTIQUES DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER OU
SYNDROMES APPARENTÉS COMPLIQUÉS DE COMPORTEMENTS
PRODUCTIFS.

Directeur de thèse : Pr Christophe ARBUS

JURY

Monsieur le Professeur Laurent SCHMITT

Président

Monsieur le Professeur Christophe ARBUS

Assesseur

Madame le Professeur Fatémeh NOURHASHEMI

Assesseur

Monsieur Docteur Julien Delrieu

Assesseur

Monsieur Docteur Antoine Yrondi

Suppléant



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B.	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascu
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. BUREAU Ch	Hépto-Gastro-Entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CALVAS P.	Génétique
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, add
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT J-M	Neurologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAUAUD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PERON J.M.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RECHER Ch.	Hématologie		
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		
		P.U.	
		M. OUSTRIC S.	Médecine Générale

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. BUSCAIL L.	Hépat-Gastro-Entérologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. GOURDY P.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémi. Eco. de la Santé et Prévention	M. HUYGHE E.	Urologie
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. KAMAR N.	Néphrologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. LARRUE V.	Neurologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. LEVADE T.	Biochimie	Mme MAZEREUEW J.	Dermatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. PLANTE P.	Urologie	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. RITZ P.	Nutrition	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL P. A	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. BIETH E.	Génétique	M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CONGY N.	Immunologie	M. CHASSAING N	Génétique
Mme COURBON	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE J.	Hématologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale	M. DESPAS F.	Pharmacologie
M. DUPUI Ph.	Physiologie	M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
M. GANTET P.	Biophysique	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GENNERO I.	Biochimie	Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. HAMDI S.	Biochimie	M. GASQ D.	Physiologie
Mme HITZEL A.	Biophysique	Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	Mme GUYONNET S.	Nutrition
M. KIRZIN S	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ O.	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ R.	Anatomie	M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. MONTOYA R.	Physiologie	Mme MAUPAS F.	Biochimie
Mme MOREAU M.	Physiologie	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme PERIQUET B.	Nutrition
M. PILLARD F.	Physiologie	Mme NASR N.	Neurologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie	M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB J.	Biochimie	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
Mme SABOURDY F.	Biochimie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie	M. VALLET P.	Physiologie
M. SILVA SIFONTES S.	Réanimation	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie		
M. TAFANI J.A.	Biophysique		
M. TREINER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement		
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire		
			M.C.U.
		M. BISMUTH S.	Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
		Mme ESCOURROU B.	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.
Dr CHICOULAA B.

Dr BISMUTH M
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

A mamie Carmen,

Remerciements

A notre Président de Jury de Thèse,

**Monsieur le Professeur Laurent Schmitt
Professeur des universités
Praticien hospitalier
Psychiatrie**

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury et de juger notre travail.

Nous vous remercions de votre présence et de la qualité de vos enseignements durant notre parcours d'interne.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre respect et de notre reconnaissance.

A notre Directeur de thèse,

**Monsieur le Professeur Christophe Arbus
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Psychiatrie**

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir accepter la direction de notre travail de thèse et de nous proposer de prendre part à cette étude passionnante.

Votre enseignement théorique et clinique fût riche et précieux. Nous vous sommes reconnaissants de votre bienveillance, de votre soutien, de votre disponibilité et de votre écoute attentive. Nous avons particulièrement apprécié les six mois passés auprès de votre équipe mobile de géro-psycho-geriatrie, où nous avons beaucoup appris. Nous espérons continuer à bénéficier longtemps de votre expérience.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

Madame le Professeur Fatémeh Nourhashemi
Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Gériatrie

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail et espérons qu'il puisse retenir votre attention.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre profonde gratitude, notre respect ainsi que notre intérêt pour votre discipline.

Monsieur le Dr Julien Delrieu
Praticien Hospitalier
Gériatrie

Nous tenons à vous remercier de nous faire l'honneur de siéger à notre jury de thèse et de juger ce travail.

Nous avons apprécié le travail et les échanges avec l'équipe du secteur A au cours de ce semestre à l'UMPSA.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

Monsieur le Dr Antoine Yroni
Chef de clinique
Psychiatrie

C'est avec beaucoup de gentillesse que tu as accepté de juger ce travail. Nous te remercions d'avoir accepté de faire partie de notre jury.

Au cours de notre internat, nous avons pu avoir le plaisir de te rencontrer et d'apprécier tes qualités relationnelles et humaines.

Trouve ici l'expression de ma gratitude et de ma considération.

Nous remercions les centres qui ont accepté de participer à cette étude : La Villégiale, Les Quiétudes, L'Oustal d'en Thibaud, la résidence Christian Bressole, l'hôpital Marchant et l'hôpital Garonne.

Nous remercions tout particulièrement Sophie Billoux pour son travail en tant qu'enquêtrice jusqu'à septembre 2014. J'ai ensuite continué le travail d'enquêtrice jusqu'à juin 2015.

Nous remercions Vanessa Rousseau et Agnès Sommet pour leur travail et les explications sur les statistiques.

Nous remercions l'Association France Alzheimer pour son soutien financier à hauteur de 50000 euros (6^{ème} appel à projets « Sciences Humaines » 2010). Cette étude a aussi bénéficié d'un financement du CHU de Toulouse (AOL 2012) à hauteur de 25000 euros.

A mes parents, pour leur soutien sans faille, leur présence.... Sans vous je n'en serai pas la !
A maman qui a été mise à contribution pendant ces années de médecine (élaboration de schémas d'anatomie en P1, photocopies du pavé La Cellule, relecture de mémoire...), tu es aussi un peu docteur ce soir ! Merci pour tout.
A papa pour ta bienveillance, tes attentions de « papa protecteur », ton aide pour les soucis de la vie quotidienne qui m'ont permis d'avoir l'esprit léger pour les études. Merci !
A ma grande sœur pour notre ce que nous partageons, notre complicité, nos moments de folie, nos soirées merveilles et autres traditions. Tu es une sœur en or!
A Juan pour son humour, pour sa gentillesse et pour la relecture de la thèse !
A ma grand- mère, qui aurait aimé faire des études mais qui n'a pas eu cette chance, pour ta tendresse.
A ma famille, Tatie Yolande pour sa bonne humeur, Tonton Alain et Tatie Dominique pour leur soutien à Bordeaux, les apéros du dimanche, à Laetitia pour nos confidences, tes visites à Toulouse, à Olivia pour les moments de fou rire, nos discussions ! A Christian et Brigitte.
A l'équipe des rouges, Marine pour tous nos voyages, nos folles aventures, nos sessions skype du dimanche, Oriane pour nos we retrouvailles, nos après-midi thé à Bordeaux...
A mes amis de Bordeaux, Vincent, Amaury, Dorothée, Caroline, Soufiane qui ont partagé l'externat avec moi.
A Diane et Leslie, pour nos « moments toasters », nos fous rires, nos surnoms...ce fut un bonheur de partager un semestre avec vous à l'UF2. Vous me manquez !
A Elodie, pour le début d'une amitié autour d'une crêpe le mercredi midi, pour notre complicité, nos voyages...
A Amélie, pour nos apéros sur le balcon, pour notre amitié !
A Sarah, pour avoir partagé avec moi les étapes de la thèse, de cette dernière année à 100 à l'heure. Vivement notre voyage en Sicile !
A mes autres amis internes, Audrey pour ta bonne humeur, ta gentillesse, Dorian pour ton soutien, Abel, Louisa, Amandine, Emilie, Laurence...
A mes amies d'enfance, Claire, Sarah, Julie, Pauline, pour cette belle amitié que nous partageons encore et pour les moments retrouvailles !!

A Florence et Lolita, pour notre belle amitié, le yoga, Prague ...

A Amandine pour ta bonne humeur, les soirées à refaire le monde...

A Jane et Marie, pour les fous rires, les vacances à Seignosse, les moments girly.

A mes amis rencontrés à la Réunion, Eglantine, Anne, Elsa, Elise, Pierre, Martin, Caro, les colocs de Chandernagor....

A Françoise pour avoir si gentiment relu ma thèse, merci !

A toutes les équipes qui m'ont accueilli au cours de mes stages, ce fut un bonheur de travailler avec vous. Un merci pour tout particulier à l'équipe de l'UMPSA pour vos conseils précieux, votre soutien, votre gentillesse !

Aux patients, avec qui j'ai tant appris !

Table des matières

Liste des figures :	17
Liste des tableaux:	18
Liste des Annexes.....	18
Liste des abréviations	19
I. Introduction générale	21
II. Partie théorique : Généralités et revue de la littérature	23
A. La maladie d'Alzheimer : une maladie psycho-comportementale	23
1. Epidémiologie des SCPD en ambulatoire	23
2. Epidémiologie des SCPD en institution	24
3. Evolution des SCPD	24
B. Les psychotropes dans la maladie d'Alzheimer	26
1. Les neuroleptiques.....	26
2. Antidépresseurs	29
3. Traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer	31
C. Les prises en charge non pharmacologiques.....	32
1. Un domaine en voie de développement.....	32
2. La musicothérapie	34
III. Partie expérimentale :	48
A. Hypothèses et objectifs de la recherche :	48
1. Justification des choix méthodologiques :	48
2. Rapport bénéfice/risque.	49
3. Objectifs de la recherche.	50
B. Conception de la recherche.....	50
1. Schéma de la recherche	50
2. Méthodes pour la randomisation	51

C.	Critères d'éligibilité.....	52
1.	Critères d'inclusion :.....	52
2.	Critères de non inclusion.....	52
D.	Modalités de recrutement.....	53
E.	Procédure de la recherche	53
1.	Procédure à l'étude.....	53
2.	Procédure de comparaison	55
F.	CRITERES DE JUGEMENT.....	56
1.	Critère de jugement principal	56
2.	Critères de jugement secondaires.....	56
G.	Déroulement de la recherche.....	59
1.	Visite de mise en place.....	59
2.	Visite de pré-inclusion.....	60
3.	Démarche de randomisation.....	62
4.	Visite d'inclusion	63
5.	Visites de suivi.....	63
H.	ASPECTS STATISTIQUES	64
1.	Calcul de la taille d'étude	64
2.	Méthodes statistiques employées	65
IV.	Résultats :.....	67
A.	Variables socio-démographiques et cliniques.....	67
B.	Évolution de la posologie du neuroleptique entre M0-M2 :	74
C.	Critères secondaires de jugement :	77
V.	Discussion	88
VI.	Conclusion générale :	94
	Annexes	109

Liste des figures :

Montage de musicothérapie en « U »	55
Age à l'inclusion	68
Score MMSE à l'inclusion.....	69
ATCD psychiatriques	69
Cohen-Mansfield à l'inclusion.....	70
NPIES : description à M0.....	71
QOLAD : description à M0	71
Prise autres psychotropes non neuroleptiques	72
Equilibre de la randomisation :.....	73
Résultats comparatifs M0-M2.	75
Diminution de posologie du neuroleptique entre M0 et M2 :	75
CJP – AUC entre M0 et M2 , distribution :	76
CJP en fonction du groupe de traitement :.....	76
CJS - AUC entre M2 et M3 :.....	78
CJS - AUC entre M2 et M3 : Distribution.....	78
AUC entre M2 et M3 et groupe de traitement :	79
Résultats comparatifs M2-M3 :	80
Cohen-Mansfield : différence entre M0 et M2.....	80
Cohen-Mansfield : différence entre M0 et M2 et groupe de traitement	81
NPIES : différence entre M0 et M2	82
NPI-ES : différence entre M0 et M2 – groupe de traitement	82
QOLAD : différence entre M0 et M2.....	83
QOLAD : différence entre M0 et M2 – groupe de traitement	84
Cohen-Mansfield : différence entre M2 et M3.....	86
Cohen-Mansfield : différence entre M2 et M3 – groupe de traitement	87

Liste des tableaux:

Tableau 1 : Déroulement de la recherche 60

Liste des Annexes

Echelle NPI-ES 109
COHEN-MANSFIELD AGITATION INVENTORY- CMAI 29 items version longue 110
Annexe notice d'information donnée au patient. 111
Annexe notice d'information à l'attention des personnes sous tutelle..... 114

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

AUC : Area under curve

BIS : Indice bispectral

CIC : Centre d'investigation clinique

CGI : Clinical global impression

CJP : Critère de jugement principal

CPP : Comité de protection des personnes

CHRU : Centre hospitalier régional universitaire

CSP : Code de la santé publique

DS: Déviation standard

DSM IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

EVN : Echelle visuelle numérique

FC : Fréquence cardiaque

FR : Fréquence respiratoire

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MA : Maladie d'Alzheimer

mADCS-CGIC : modified Alzheimer Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change

MMSE: Mini mental State examination

MND: Maladie neurodégénérative

NBRS : Neurobehavioral Rating Scale

NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NMDA: N-méthyl-D-aspartate

NPI: NeuroPsychiatric Inventory

PAS : Pression artérielle systolique

POMS : Profile of Mood States

QoI-AD: Quality of life of Alzheimer's disease

REAL.FR : Réseau de la maladie d'Alzheimer en France

SCPD: Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence

UCC : Unité cognitivo-comportementale

USLD: Unité de soins de longue durée

WAB : Western Aphasia Battery

I. Introduction générale

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative, d'évolution progressive et insidieuse dont les principaux symptômes sont les troubles cognitifs et les troubles psycho-comportementaux. Le tableau clinique est variable, la durée d'évolution de la maladie est de 8 à 12 ans.

Cette maladie est un véritable enjeu de santé publique : 24,3 millions de personnes souffrent actuellement de la maladie d'Alzheimer ou syndromes apparentés (MA) dans le monde et chaque année, 4,6 millions de nouveaux cas sont diagnostiqués. Le nombre de malades double tous les vingt ans et atteindra 43,2 millions en 2020 et 81,1 millions en 2040 (Ferri et al., 2005).

L'organisation internationale de la maladie d'Alzheimer estime en 2010 que 35,6 millions de personnes dans le monde souffrent de démence, passant à 65,7 millions en 2030 et à 115,4 millions en 2050.

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative due à une altération des neurones sur les aires corticales qui régulent les fonctions cognitives.

Le processus étio-pathogénique est toujours inconnu mais il apparaît que la maladie d'Alzheimer résulte de deux processus dégénératifs différents : le dysfonctionnement d'une protéine nommée APP entraînant la formation de plaques amyloïdes en amas extracellulaires et l'agrégation intraneuronale de la protéine Tau anormalement hyperphosphorylée en fibrilles formant les dégénérescences neuro-fibrillaires. Cette cascade biologique conduit à la mort progressive des neurones et à une atrophie cérébrale.

Les symptômes neuropsychiatriques sont présents dans près de 90% des cas de démence et ont un retentissement sur la qualité de vie des patients et des aidants (perte d'autonomie pour le patient, souffrance).

C'est un véritable enjeu de santé publique de parvenir à élaborer une prise en charge efficace de ces symptômes.

Devant ce constat, les auteurs s'interrogent depuis plusieurs années quant à l'efficacité des traitements pharmacologiques sur les symptômes psycho-comportementaux des MND, et surtout des mesures non pharmacologiques du fait des effets délétères des psychotropes chez ces malades. A l'heure actuelle, les traitements neuroleptiques sont fréquemment prescrits chez les patients déments bien que les données de la littérature montrent que ces traitements sont nocifs et ont une efficacité modérée dans cette indication.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à la musicothérapie car les premières données de la littérature ont décrit des effets bénéfiques de cette thérapie.

La musicothérapie permettrait de diminuer l'anxiété, la symptomatologie dépressive, d'améliorer les constantes vitales, d'apaiser un patient en état de stress aigu en réanimation comme en attestent de nombreux travaux que nous détaillerons dans notre travail.

Dans notre étude, nous avons choisi d'évaluer l'impact de la musicothérapie sur la prescription de neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer compliquée de comportements productifs.

La prise en charge des patients souffrant de MND par des thérapies non pharmacologiques (art thérapie, thérapies corporelles..) est un domaine en plein essor. Ces thérapies sont de plus en plus étudiées et considérées comme des alternatives à la prise en charge pharmacologique.

Les recommandations de la haute autorité de santé de 2009 vont dans ce sens et les mettent au premier plan de la prise en charge des symptômes psycho-comportementaux dans la démence.

Dans notre étude, nous allons tout d'abord faire le point sur les données actuelles de la littérature concernant les symptômes psycho-comportementaux dans la maladie d'Alzheimer, les traitements psychotropes et les prises en charge non pharmacologiques, puis détailler plus particulièrement la musicothérapie. Nous détaillerons ensuite la méthode et le matériel utilisés pour réaliser notre étude puis suivrons les résultats de l'étude, la discussion et la conclusion.

II. Partie théorique : Généralités et revue de la littérature

A. La maladie d'Alzheimer : une maladie psycho-comportementale

Les symptômes neuropsychiatriques sont prédominants dans la maladie d'Alzheimer et présents à tous les stades de la maladie.

Ils sont responsables d'une diminution de la qualité de vie des patients et des aidants, d'une augmentation de la probabilité d'une institutionnalisation, d'une prescription de traitements neuroleptiques et d'une contention physique.

1. Epidémiologie des SCPD en ambulatoire

L'étude longitudinale MAASBED (Aalten et al, 2005) évalue la prévalence d'un large spectre de symptômes neuropsychiatriques sur 199 patients déments en ambulatoire. Les patients sont évalués tous les 6 mois pendant 2 ans.

Au début de l'étude, 80,9% des patients ont au moins un symptôme neuropsychiatrique et seulement 5% des patients n'ont présenté aucun symptôme pendant les 2 ans de l'étude.

L'étude REAL (réseau sur la maladie d'Alzheimer en France) (Benoit et al, 2005) qui inclut 482 patients en ambulatoire, observe à l'inclusion que la majorité des patients ont des symptômes neuropsychiatriques (85,3% pour les patients avec MA légère, 89,7% pour les patients avec MA modérée).

Une étude américaine (Lyketsos et al, 2002) sur 682 patients, observe que 75% des patients déments ont eu au moins un symptôme neuropsychiatrique dans le mois, dont 62% cliniquement significatif et 55% deux symptômes psycho-comportementaux ou plus.

Chez les patients déments, le trouble le plus fréquent est l'apathie (36%), suivi de la dépression (32%) et de l'agitation (30%).

Au total, les symptômes psycho-comportementaux évalués en ambulatoire sont majoritairement présents à tous les stades de la maladie (>70%), sont persistants et souvent à l'origine de décision de placement.

2. Epidémiologie des SCPD en institution

Plusieurs études s'intéressent à la prévalence des SCPD en institution chez les patients déments. Les résultats des travaux sont du même ordre, et nous allons en exposer les principaux.

Une étude hollandaise (Zuidema et al, 2007) évalue la prévalence des symptômes psycho-comportementaux chez 1322 patients déments institutionnalisés.

Les auteurs trouvent que 81% des patients ont au moins un SCPD cliniquement significatif (score NPI>4).

Une majorité de patients (61%) présente plusieurs SCPD.

Une étude norvégienne (Selbaek et al, 2007) fait une description des symptômes neuropsychiatriques présentés par des patients institutionnalisés. Les auteurs observent que 73,8% des patients (avec ou sans démence) présentent au moins un symptôme psychiatrique et 71% chez les patients déments.

En conclusion, dans cette population institutionnalisée les SCPD ont une prévalence élevée (>80%) et les symptômes sont souvent multiples et invalidants.

3. Evolution des SCPD

L'étude REAL (Benoit et al, 2005) retrouve qu'à l'inclusion, le symptôme le plus fréquent est l'apathie (47,1% dans la maladie d'Alzheimer (MA) légère, 61% dans la MA modérée), suivi

de l'anxiété (41,3% dans la MA légère, 41,3% dans la MA modérée) puis de la dysphorie (37,5% dans la MA légère, 40,4% dans la MA modérée).

Les patients avec MA modérée ont un score NPI significativement plus élevé.

Après un an de suivi, les patients avec une MA légère ont une augmentation significative de l'apathie ($p=0,014$) et des comportements moteurs aberrants ($p=0,04$).

Les patients avec une MA modérée ont une augmentation significative de la désinhibition, ($p=0,04$), des comportements moteurs aberrants, des troubles du sommeil ($p=0,003$) et une diminution significative du score du trouble délirant ($p=0,008$).

La relation entre l'évolution des symptômes neuropsychiatriques et la progression des troubles cognitifs n'est pas univoque. De nombreux symptômes sont présents pour la majorité des patients à des stades précoces de la maladie et leur prévalence augmente (apathie, comportements moteurs aberrants, troubles du sommeil), alors que d'autres symptômes ont une progression plus lente voire même diminuent en intensité et en fréquence (trouble délirant, anxiété, dysphorie).

L'étude (Benoit et al, 2005) suggère aussi la relation entre l'institutionnalisation, la charge de travail pour les soignants, les facteurs environnementaux (qualité des soins, capacités physiques) et les scores NPI d'agitation et de désinhibition.

Dans l'étude Cache County (Steinberg et al, 2004), qui évalue la persistance des symptômes neuropsychiatriques dans la démence, les résultats retrouvent que 81,2% des patients ont toujours au moins un symptôme neuropsychiatrique ($NPI>0$) à 18 mois.

Parmi les patients ayant des symptômes cliniquement significatifs ($NPI \geq 4$), 67,1% ont toujours un score $NPI \geq 4$ après 18 mois.

Pour ceux chez qui les symptômes persistent à la fin de l'étude, le score moyen de sévérité aux 2 points d'observation est comparable.

Ces études soutiennent donc le postulat selon lequel les symptômes neuropsychiatriques sont prédominants à tous les stades de la maladie, sont persistants et les conséquences majeures pour l'individu, son entourage et les soignants.

B. Les psychotropes dans la maladie d'Alzheimer

1. Les neuroleptiques

Les traitements neuroleptiques sont souvent prescrits chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentant des troubles du comportement.

Cette prescription hors AMM (en dehors de la rispéridone) est une pratique courante chez ces patients et est prescrite chez plus d'un quart des patients en maison de retraite, souvent sur de longues durées.

Ces traitements sont souvent nocifs chez les personnes âgées (syndromes extra pyramidaux, troubles métaboliques, complications cérébrovasculaires, hypotension, risque de chute...) et ont une efficacité modérée.

Faisons un point sur l'état actuel des données de la littérature sur les neuroleptiques chez les personnes âgées.

Concernant les antipsychotiques conventionnels, leur efficacité dans les troubles du comportement n'a pas été prouvée.

Dans une méta-analyse (Lonergan et al, 2002) sur les effets de l'halopéridol dans les troubles du comportement en comparaison avec un groupe contrôle, on trouve un effet positif significatif de l'halopéridol dans la réduction de l'agressivité ($p=0,0006$) mais pas sur les autres symptômes de l'agitation tels que l'agitation verbale, la déambulation.

De plus, dans l'étude, les antipsychotiques conventionnels sont responsables de façon significative de plus d'effets secondaires neurologiques ($p=0,01$).

Dans une étude (Wang et al, 2005), dans laquelle les auteurs évaluent le risque de décès chez les personnes âgées sous antipsychotiques conventionnels versus antipsychotiques atypiques, 22 890 patients sont inclus.

Le risque de décès est significativement plus élevé sous antipsychotiques conventionnels que sous antipsychotiques atypiques pour tous les intervalles étudiés (<40 jours: le risque relatif est de 1.56; intervalle de confiance, 1.37 à 1.78, ≤ 180 jours: le risque relatif est de 1.37; intervalle de confiance, 1.27 à 1.49).

La plus grande augmentation du risque de décès survient avec des doses élevées d'antipsychotiques conventionnels (supérieures à la moyenne) et pendant les 40 premiers jours de l'instauration du traitement.

Une méta-analyse (Schneider et al, 2005) étudie le risque de décès chez les patients déments sous antipsychotiques atypiques comparé au groupe contrôle.

Au total 15 essais sont inclus, 3353 patients sont randomisés dans les groupes traités par antipsychotiques atypiques (Aripiprazole, Olanzapine, Quétiapine, Risperidone) et 1757 sont randomisés dans le groupe placebo.

La mortalité est significativement plus élevée dans le groupe des patients sous antipsychotiques atypiques (3,6% versus 2,3% dans le groupe contrôle, $p=0,02$), il n'est pas retrouvé de différence significative entre les différentes molécules en terme de mortalité.

Des cas rapportés d'événements cérébrovasculaires et de décès sous rispéridone chez des patients déments ont alerté les autorités sanitaires.

Dans 3 essais contrôlés randomisés, (De Deyn et al, 1999, Katz et al, 1999, Brodaty et al, 2003), les auteurs trouvent une incidence significativement plus élevée d'évènements cérébrovasculaires chez les patients traités par rispéridone en comparaison avec des patients contrôles. Une alerte est ajoutée par le laboratoire Jansen à la notice de la rispéridone, suivie peu de temps après par la même vigilance pour l'aripiprazole et l'olanzapine.

Les études comparant les antipsychotiques atypiques aux antipsychotiques conventionnels dans la survenue d'évènements cérébrovasculaires (Gill et al, 2005, Herrmann et al, 2004), montrent que les patients sous antipsychotiques atypiques n'ont pas de risque significativement plus élevé d'évènements cérébrovasculaires que les patients sous antipsychotiques conventionnels.

Un essai (Ballard et al, 2005) comparant la quétiapine, la rivastigmine et le placebo ne montre pas d'amélioration significative sur l'agitation des 2 traitements prescrits. En revanche, la quétiapine est associée à un déclin cognitif significativement plus important.

Un article de Gill, publié en 2006 alerte sur des cas de patients admis à l'hôpital pour rhabdomyolyse avec une incidence importante de patients sous quétiapine.

Les antipsychotiques atypiques sont mieux tolérés au niveau neurologique que les neuroleptiques classiques (moins de symptômes extrapyramidaux, moins de dyskinésies tardives) mais ont des effets secondaires métaboliques (modifications du métabolisme glucidique et lipidique, prise de poids), cardiovasculaires (troubles du rythme, hypotension orthostatique), sédatif, et de chute.

Une méta-analyse (Jeste et al, 2008) de 4 études comparant les effets cliniques significatifs des neuroleptiques sur les symptômes psychotiques et l'agitation, observe que seulement une étude trouve une efficacité significative des antipsychotiques atypiques, comparée aux conventionnels.

Concernant l'efficacité des antipsychotiques atypiques, une étude (Street et al, 2000) retrouve une efficacité de faibles doses d'olanzapine (5mg/jour $p=0,005$ à 10mg/jour $p=0,04$) sur la réduction des troubles du comportement et des symptômes psychotiques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer résidant en maison de retraite.

Le profil de sécurité d'une faible dose d'olanzapine indique qu'il est bien toléré en comparaison avec le placebo, n'incluant pas de déclin cognitif significatif pendant les 6 semaines de thérapie.

Concernant la rispéridone, une méta-analyse (Katz et al, 2007) montre une meilleure réponse chez les patients sous rispéridone quand les symptômes psychotiques sont sévères comparé au placebo (amélioration significative du score à l'échelle Clinical Global Impression (CGI) aux évaluations de l'étude entre le groupe rispéridone et le groupe placebo ($p<0,001$)).

D'après une étude (Mc Shane et al, 1997), les neuroleptiques pourraient être associés à une augmentation du déclin cognitif dans la démence. Les auteurs retrouvent une moyenne de déclin cognitif au MMS élargi pour les patients sous neuroleptiques de 2 fois celle des patients non traités par neuroleptiques (20,7 vs 9,3, $p=0,002$), sans retrouver de lien entre le taux de déclin cognitif et la posologie du neuroleptique ($p=0,4$).

Au total, les données de la littérature sont en faveur d'une augmentation du risque de décès sous antipsychotiques, d'événements indésirables (cérébrovasculaires, neurologiques, métaboliques) et montrent un effet très modeste des antipsychotiques (atypiques ou conventionnels) dans la réduction des symptômes neuropsychiatriques.

2. Antidépresseurs

Plusieurs essais ont montré l'efficacité de cette classe médicamenteuse dans la réduction des troubles psycho-comportementaux.

Une étude (Finkel et al, 2004) compare l'efficacité et la tolérance de la sertraline versus placebo sur une période de 12 semaines chez des patients déments ayant bénéficié avant la randomisation de 8 semaines de traitement par inhibiteur de l'acétylcholinestérase (donépézil). L'évaluation du critère principal de jugement se fait par les échelles NPI et CGI (Clinical Global Impression).

Les auteurs trouvent une réduction significative des SCPD aux 4 items de l'échelle NPI dans le sous-groupe des patients ayant des SCPD modérés à sévères ($p=0.006$).

La diarrhée est le seul effet secondaire significativement plus fréquent dans le groupe expérimental.

En 2014, Anton et al étudient l'efficacité du citalopram dans l'agitation chez les patients déments. Les auteurs utilisent deux échelles : NBRS-A (Neurobehavioral Rating Scale agitation subscale) et mADCS-CGIC (modified Alzheimer Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change).

Il y a une amélioration clinique significative dans le groupe traité par citalopram à la fin de l'étude aux 2 échelles : NBRS-A : $P = 0.04$, mADCS-CGIC : $P = 0.01$.

Cependant, les auteurs notent une aggravation des troubles cognitifs au MMSE (-1.05 points, $p=0.03$) et un allongement du QT dans le groupe expérimental ($p=0,01$).

Une méta-analyse Cochrane (Seitz et al, 2011) va dans le sens des résultats des études précédentes.

Neuf essais ont été inclus portant sur un total de 692 patients.

Dans 2 études sur 5, la sertraline et le citalopram sont associés à une réduction significative de l'agitation par rapport au placebo avec une bonne tolérance des traitements.

Une étude compare le citalopram à la rispéridone et ne trouve pas de différence significative en terme de changement comportemental aux scores NBRS (Neurobehavioral Rating Scale).

Trois études comparent des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine) à des antipsychotiques conventionnels. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes en terme de changement aux scores de l'échelle Cohen-Mansfield.

Il est donc nécessaire de poursuivre les recherches avec des études à plus grande échelle pour confirmer ces résultats.

Les essais évaluant l'efficacité des antidépresseurs dans la dépression chez les patients Alzheimer font le constat d'une absence d'amélioration significative des molécules, comparée au placebo.

Une étude (Weintraub et al, 2010) évalue l'efficacité antidépressive de la sertraline comparé au placebo.

Le critère principal de jugement est la réponse clinique évaluée par les auteurs par le score à l'échelle mADCS-CGIC (modified Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression-Change).

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes en terme d'amélioration thymique. Des effets secondaires sont plus fréquemment retrouvés dans le groupe expérimental ($p=0.05$) : vertiges, xérostomie, diarrhées.

Une méta-analyse (Nelson et al, 2011) répertorie 7 essais sur l'efficacité des antidépresseurs dans la dépression chez les patients déments. Sur les 3 essais évaluant l'efficacité antidépressive comme critère principal de jugement, un seul trouve une amélioration significative sous sertraline (Lyketsos et al, 2003). Sur les 4 études ne définissant pas de critère principal de jugement, un seul trouve une réduction significative du score HDRS sous clomipramine comparé au placebo ($p=0.01$).

Au total, les antidépresseurs sont une alternative intéressante aux neuroleptiques dans le traitement des symptômes psycho-comportementaux. En effet, les études montrent une efficacité significative des antidépresseurs comparés au placebo dans la réduction de l'agitation, et une absence de différence significative des échelles de comportement comparées aux antipsychotiques atypiques.

Cependant, les antidépresseurs dans la dépression ne semblent pas efficaces dans cette indication.

3. Traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine dans le traitement des SCPD.

Une revue de la littérature (Cummings et al, 2008) inclue 15 études dont 13 randomisées évaluant les traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer sur les SCPD.

La majorité des essais réalisés en aveugle n'évaluent pas les SCPD comme critère principal de jugement mais comme critère secondaire, et il existe une grande variabilité entre les études dans l'échelle utilisée pour évaluer les SCPD. Aucune des études ne définit un score minimum sur une échelle comportementale pour inclure les patients.

Dans les études avec amélioration, l'effet clinique retrouvé est faible (0.5 à 5 points/144 au NPI).

Dans une étude (Cummings et al, 2006) qui évalue l'efficacité du donépézil sur les SCPD dans les syndromes démentiels, 120 patients sont inclus. En phase 1, les traitements psychotropes sont retirés, en phase 2, les patients sont traités par donépézil, et en phase 3 randomisés dans le groupe placebo ou sertraline.

Les auteurs trouvent une réduction significative des scores à l'échelle NPI dans le groupe sous donépézil puis placebo.

Une étude (Holmes et al, 2004), s'intéresse à l'efficacité du donépézil sur les SCPD. 134 patients sont inclus selon le schéma : donépézil 5 mg pendant 6 semaines puis 10 mg

pendant 6 semaines puis randomisation dans le groupe placebo ou donépézil. On trouve une amélioration du score NPI dans le groupe traité par donépézil comparé au placebo.

Cependant dans ces 2 études, la réduction des scores est faible (-2.9 points au NPI vs 3.3 points/144, -2 versus -1 point) ce qui représente une différence clinique peu significative.

Au total, il existe peu d'études robustes sur le plan méthodologique évaluant les traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer, les données actuelles ne permettent pas de conclure sur leur efficacité dans cette indication.

Devant l'ensemble des données actuelles de la littérature que nous venons de discuter et le constat d'une efficacité partielle, voire même d'une inefficacité de ces molécules sur les symptômes psycho-comportementaux, nous nous sommes intéressés à ces thérapies non pharmacologiques peut-être plus efficaces et moins nocives.

Ces thérapies non médicamenteuses pourraient permettre de réduire les symptômes neuropsychiatriques sans utiliser de molécules psychotropes telles que la thérapie corporelle, l'art –thérapie, la musicothérapie qui est l'objet de notre essai.

C. Les prises en charge non pharmacologiques

1. Un domaine en voie de développement

Les recommandations de bonne pratique de la Haute Autorité de Santé de 2009 sur la prise en charge des troubles du comportement perturbateurs dans la maladie d'Alzheimer, recommandent d'utiliser en première intention des techniques de soins non médicamenteuses.

Ces interventions doivent être proposées dans la prise en charge globale du patient et peuvent permettre d'éviter le recours à des traitements médicamenteux, qui pourront être utilisés en seconde intention si les techniques proposées sont insuffisantes, notamment si les troubles sont très sévères et ont un retentissement important sur le patient et les aidants.

Il est recommandé dans ce cas d'utiliser les psychotropes en synergie avec les techniques non pharmacologiques.

Les interventions sont nombreuses aussi bien dans le domaine psychosocial (psycho-éducation, groupes de parole) que thérapeutique (stimulation cognitive, revalidation cognitive, aromathérapie, luminothérapie, activités occupationnelles, psychomotricité...)

Un rapport de l'ANAES en 2003 sur la prise en charge non pharmacologique de la MA et les troubles apparentés, évalue à l'aide des données de la littérature et des recommandations d'experts les différentes techniques non médicamenteuses utilisées à l'heure actuelle.

Les principales approches sont la stimulation cognitive (rééducation des fonctions cognitives, rééducation de l'orientation, thérapie par l'empathie, évocation du passé), la stimulation du comportement (modifications du comportement par renforcement), l'aménagement du lieu de vie, la stimulation sensorielle et la stimulation de l'activité motrice.

Une analyse des études sur les approches psychosociales obtient 3 études qui ont satisfait aux critères de sélection de la Cochrane Library.

Une étude (Spector et al, 2002) sur la rééducation de l'orientation, observe une amélioration significative des troubles du comportement sur un effectif de 48 patients.

Les deux autres études (Neal et al, 2002, Spector et al, 2002) sur la thérapie par empathie et l'évocation du passé, ne trouvent pas d'amélioration significative des troubles du comportement.

Avec des critères de sélection moins stricts, les résultats rapportés par d'autres revues semblent favorables à l'ensemble des techniques évaluées, en particulier sur l'amélioration des interactions sociales, de la communication, et la réduction des troubles du comportement. Ces bénéfices restent néanmoins très modestes et aucune conclusion valide ne peut être faite.

Les conclusions de l'ANAES sur le faible nombre d'études et leur faible qualité méthodologique sont toujours d'actualité.

Une étude de cohorte (Chen et al, 2014) évalue l'efficacité des thérapies non pharmacologiques sur la réduction des SCPD dans la démence.

L'étude est constituée de 2 bras, un bras expérimental de 51 patients qui bénéficie de plusieurs activités (musicothérapie en groupe, activités cognitives et physiques) 2 fois par semaine pendant 12 semaines, et un groupe contrôle composé de 53 patients.

Les auteurs observent une réduction significative du score total NPI dans le groupe expérimental ($p = 0.046$) comparé au groupe contrôle. Ils notent une réduction significative du trouble délirant ($p = 0.018$), des hallucinations ($p = 0.004$) et de l'agitation ($p = 0.038$) dans le groupe traité.

Cependant, les auteurs ne peuvent conclure sur la thérapie la plus efficace du fait de la participation des sujets à toutes les activités.

Cette étude manque de robustesse méthodologique (absence de randomisation, d'aveugle...) mais trouve des résultats similaires aux autres études menées sur les thérapies non pharmacologiques sur les SCPD dans la démence.

Dans l'essai, les auteurs observent aussi que la prescription de psychotropes entre l'inclusion et la fin de l'étude ne change pas significativement dans les 2 groupes, et ce malgré l'amélioration comportementale retrouvée aux scores NPI du groupe expérimental.

Dans une autre étude (Rovner et al, 1996), les auteurs ont montré que malgré la mise en œuvre de prise en charge non pharmacologique, une réduction de prescription de 8.7% de psychotropes est attribuable à l'apport de ces techniques.

Un essai (Fossey et al, 2006) s'intéresse aux effets de l'augmentation des soins psychosociaux sur l'utilisation de neuroleptiques chez des patients déments, et trouve des résultats encourageants : à la fin de l'étude (12 mois), le pourcentage de patients traités par neuroleptiques est significativement réduit dans les maisons de retraite expérimentales (23.0%), comparé aux patients des maisons de retraite contrôles (42.1%).

2. La musicothérapie

a) Introduction sur la musicothérapie.

La musicothérapie est définie par la fédération mondiale de musicothérapie comme « l'utilisation de musique ou des éléments musicaux (rythme, son, mélodie, harmonie) par

un musicothérapeute qualifié, avec un patient ou un groupe, dans le but de faciliter et soutenir la communication, les relations sociales, l'apprentissage, la mobilisation, l'expression, l'organisation, et d'autres objectifs thérapeutiques dans le but de rencontrer les besoins physiques, émotionnels, mentaux, sociaux et cognitifs. » (2011)

Il a été décrit la capacité de la musique à déclencher des réponses psychiques ou physiques. Chez les patients déments la musique activerait les circuits neuronaux touchés dans la maladie d'Alzheimer. La musique serait utile dans la ré-orientation, la reconstruction de liens sociaux, l'amélioration thymique, le rappel de souvenirs.

L'utilisation de la musique comme thérapie est très ancienne et a été décrite dans de nombreux textes depuis l'antiquité.

Nous connaissons grâce à l'histoire deux prototypes culturels de séances de musicothérapie : la catharsis qui éveille et stimule les émotions, épure les passions, et la musique sédative. Cette dernière est illustrée par le récit de David calmant par sa lyre les crises d'angoisse du roi Saül, selon la version biblique. Cet apaisement est le résultat de l'exorcisme des mauvais esprits.

Les premières preuves d'existence de musique, plus anciennes, remontent au dixième millénaire avant Jésus Christ où l'on fabriquait des flûtes en argile.

A cette époque, on attribuait des pouvoirs magiques aux sons, capables de contrôler l'esprit, de créer et maintenir la vie (Cowan 1992, McClellan 1991).

Dans l'Égypte ancienne, la musique était considérée comme « le physique de l'âme », on croyait que la musique apportait des sensations physiques particulières, qu'elle donnait un pouvoir « heka » et pouvait influencer la fertilité féminine (Cook 1981).

En Chine, on avait des croyances similaires sur le pouvoir de la musique et sa capacité à donner du plaisir. La musique était considérée comme un indicateur de l'état de la nation. On dit que l'empereur Shun, au lieu d'écouter les doléances du peuple, évaluait la tonalité des mélodies jouées par les musiciens, sur le postulat que la musique était la base de tout, y compris de l'unité du pays (Tame 1984).

Dans les histoires anciennes, les guérisseurs sont souvent des musiciens (Heitz et al, 1992). Le dieu grec Apollon, dieu de la guérison, de la musique a traité le corps et l'âme des patients avec la poésie, la musique et la médecine (McClellan 1991).

Pythagore apprenait à ses élèves que des accords musicaux, des mélodies, des rythmes, pouvaient améliorer la santé (Cook 1981), accélérer la guérison d'une blessure et améliorer le comportement.

De même, Aristote pensait que la musique pouvait susciter des émotions fortes et mener à une catharsis.

Cependant, ce sont Xénocrate et Arion qui semblent être les premiers à utiliser la musique comme thérapie.

En Inde, on attribuait un grand pouvoir à la musique, croyant par exemple que le chant permettrait de faire venir la pluie (Sachs, 1944).

Les perses utilisaient le luth pour guérir les maladies et croyaient que la musique était l'expression de l'esprit des dieux.

Plusieurs siècles plus tard, la musique a été utilisée pour traiter les pathologies mentales de personnages célèbres tels que Georges II, Philippe V, Louis II de Bavière...

Les premières expériences de la musicothérapie sont publiées par Pargiter au 18ème siècle et Dogiel en 1830. Dogiel suggère que la musique induit des modifications sur la circulation sanguine, la pression artérielle, et que ces altérations sont dépendantes de la tonalité, de l'intensité, et du timbre de la musique.

Un ouvrage nommé « L'influence de la musique sur la santé et la vie », écrit par Dr Chomat en 1846, décrit l'utilisation de la musique dans de nombreuses pathologies telles que l'épilepsie. Des résultats similaires sont publiés par la suite.

En 1801, Pinel cite dans sa thèse l'exemple d'un malade pour le rétablissement duquel la redécouverte de la pratique du violon joua un rôle essentiel. Ce n'est que quelques années plus tard, entre 1820 et 1880, que la pratique de la musicothérapie est développée par Esquirol à l'hôpital de la Salpêtrière à Paris.

La musique est alors considérée comme un moyen de calmer les agités, de stimuler les apathiques ou encore de chasser les idées morbides.

Progressivement, le mouvement s'étend en France et en Europe.

Les séances de musicothérapie consistent à l'époque à l'organisation de concerts avec, à l'hôpital de la Salpêtrière, la participation des premiers élèves du conservatoire de Paris.

Les programmes proposés sont éclectiques afin de déterminer les musiques les plus efficaces.

D'autre part, on constitue des chorales et des orchestres de malades pour lesquels des cours de musique sont institués à l'intérieur de l'hôpital.

C'est au début du 20ème siècle que l'utilisation de la musicothérapie commence à diminuer du fait du développement des connaissances médicales. Les cliniciens ont une prise en charge plus fonctionnelle, mécanique, orientée sur la maladie, réduisant l'utilisation de la musique dans le milieu médical.

La première école de musicothérapie ouvre en 1940 à l'université du Kansas aux Etats-Unis et voit le développement d'une profession centrée sur les effets thérapeutiques de la musique.

La première association « National Association of Music Therapy » est fondée en 1950 aux Etats-Unis. En France, il faut attendre la fin des années 60 pour la création d'un centre de recherche et d'application et c'est en 1972 qu'est créée la première association, puis une seconde en 1980.

b) Musique et cerveau :

Il est de croyance commune que la perception de la musique est une habilité spécifique de l'hémisphère droit, cependant des études chez patients avec lésions cérébrales démontrent que les capacités musicales sont à attribuer aux deux hémisphères (Peretz, 2001; Platel, 2002).

Ainsi, il n'y pas de « centre de la musique » dans le cerveau, mais un certain nombre de circuits neuronaux qui gèrent les différents composants de la perception de musique, ces circuits sont sensibles à l'entraînement et peuvent différer d'un sujet à un autre.

Les données sur les patients avec lésions cérébrales suggèrent que la mémoire musicale pourrait avoir une organisation cérébrale différente, d'autres types de mémoire, comme la mémoire verbale ou visuelle.

Les travaux de Zatorre en 1985 et Samson et Zatorre en 1991 chez des patients avec lobectomies temporales droite ou gauche, ont révélé le rôle majeur des zones temporales droites dans la reconnaissance de mélodies inconnues, suggérant que cette reconnaissance, qui n'est pas basée sur une stratégie sémantique, est sous tendue par une analyse perceptive et une comparaison des mélodies.

Il a été montré que la musique améliore la plasticité synaptique cérébrale (Fukui et al, 2008).

Une étude (Pascual-Leone et al, 2001) a montré que l'apprentissage ou la pratique d'un instrument de musique induit une modification ou une plasticité de régions sensorielles ou motrices.

Par exemple, chez les musiciens, la taille du corps calleux et le volume du cervelet sont plus importants que chez les non musiciens (Hutchinson et al, 2003).

La préservation de capacités musicales et des différents types de mémoire musicale, peut être plus apparente chez les patients Alzheimer qui ont eu une expérience musicale plus jeune, mais les patients non musiciens peuvent aussi avoir des capacités relativement préservées de ces fonctions et en particulier de la mémoire musicale procédurale.

On différencie la mémoire musicale implicite ou procédurale de la mémoire musicale explicite.

La mémoire implicite, la capacité à jouer d'un instrument peut être relativement épargnée dans la maladie d'Alzheimer.

Cette mémoire est emmagasinée en partie dans le striatum, zone cérébrale préservée aux premiers stades de la maladie (Crystal et al, 1989).

Cette mémoire requiert l'activation des systèmes cortico-strié et cortico-cérébelleux dans l'apprentissage de nouvelles capacités motrices (Doyon et al, 2005).

La mémoire musicale explicite, comme la reconnaissance des mélodies familières, est typiquement altérée dans la maladie d'Alzheimer.

Les régions frontales et temporales jouent un rôle important dans ce type de mémoire.

Les lésions prédominantes dans les zones temporales expliquent que cette mémoire soit altérée aux premiers stades de la maladie (Baird et al, 2009).

Deux études (Platel et al, 2003, Plailly et al, 2007) montrent l'activation prédominante de l'hémisphère gauche dans la reconnaissance de musiques familières, dont les aires supérieures gauches et le gyrus frontal inférieur.

Une étude (Ayotte et al, 2000) observe une réduction des performances de la mémoire musicale prédominante chez les patients avec lésions de l'hémisphère gauche du cerveau.

Les auteurs soutiennent l'hypothèse que l'hémisphère gauche est spécialisé dans la mémoire musicale à long terme alors que l'hémisphère droit permet un accès médiatisé à ces données stockées.

Ainsi, une lésion de l'hémisphère droit provoquerait une agnosie aperceptive (ou défaut de perception musicale, de discrimination) tandis qu'une lésion de l'hémisphère gauche entraînerait une agnosie associative (c'est-à-dire une perte de la mémoire musicale).

Dans la mémoire musicale explicite, on différencie la mémoire sémantique de la mémoire épisodique. La mémoire sémantique ou conceptuelle, peut être définie comme la mémoire des connaissances musicales factuelles, sans lien avec le souvenir d'expériences personnelles ou autobiographiques.

A l'inverse, la mémoire épisodique est définie comme la capacité à retrouver le contexte spatiotemporel et émotionnel de l'expérience musicale.

Dans une étude (Platel et al, 2003) les auteurs observent une activation du lobe frontal dans la mémoire musicale sémantique et épisodique.

Spécifiquement, la comparaison des fonctions sémantiques et de contrôle a révélé une activation prédominante de l'hémisphère gauche, dont les régions frontales inférieures et le gyrus angulaire.

La comparaison des fonctions épisodiques et de contrôle révèle l'activation bilatérale des régions frontales et du précuneus. Ce dernier serait impliqué dans la capacité à se remémorer des données épisodiques.

La reconnaissance des musiques connues et inconnues pendant les tâches épisodiques, provoque une activation du lobe frontal, qui est latéralisée à droite pour les chansons connues, et bilatérale pour les chansons inconnues.

Dans une étude (Parsons et al, 2000), les auteurs observent que la compréhension de la mélodie active plus l'hémisphère gauche que l'hémisphère droit.

D'après un autre essai (Limb et al, 2006), le traitement de la mélodie serait une spécialisation de l'hémisphère droit alors que l'hémisphère gauche serait spécialisé dans le traitement du rythme.

Le traitement émotionnel de la musique semble impliquer essentiellement les amygdales, le gyrus cingulaire et le cortex orbito-frontal avec une prédominance de l'hémisphère droit et une contribution du cortex frontal gauche (Boso et al, 2006, Limb et al 2006).

D'après une méta-analyse (Phan et al, 2002) basée sur les données d'imageries fonctionnelles, le cortex préfrontal aurait un rôle dans le traitement des émotions. Ces résultats sont recueillis suite à une stimulation visuelle, auditive ou d'évènements passés.

Au total, les données actuelles nous éclairent sur le fonctionnement cérébral impliqué dans la musique, bien que certaines données s'opposent.

L'apprentissage et la pratique d'un instrument de musique améliore la plasticité cérébrale, et peut induire des modifications cérébrales. Cette mémoire procédurale est relativement bien préservée dans la maladie d'Alzheimer, et on peut lire des descriptions de patients en train de jouer « de mémoire » des morceaux appris plus jeunes au piano et ce, même à un stade avancé de la maladie (Crystal et al, 1989).

La mémoire musicale explicite est touchée de façon plus précoce dans la maladie d'Alzheimer. Les régions frontales et temporales sont impliquées dans ce type de mémoire et sont altérées à des stades plus précoces de la maladie.

c) Données de la littérature sur les effets de la musicothérapie.

De nos jours, la musicothérapie est utilisée dans de nombreuses spécialités médicales et dans diverses indications : anxiété, douleur, fluctuations de l'humeur...

Nous allons détailler quelques articles traitant des effets de la musicothérapie dans d'autres spécialités médicales.

Une étude (Cassileth et al, 2013) s'intéresse à l'efficacité de la musicothérapie sur l'humeur comparée aux soins standards chez des patients hospitalisés pour transplantation de cellules souches autologues.

69 patients sont inclus et randomisés dans l'un des deux groupes. L'humeur est évaluée à l'aide de l'échelle Profile of Mood States (POMS).

Au cours de l'hospitalisation, les auteurs observent une amélioration significative des scores du sous-groupe anxiété/dépression dans le groupe expérimental ($p=0,0065$), et une amélioration significative du score total de troubles de l'humeur combinés ($p=0,01$) en comparaison avec le groupe contrôle.

Un article (Chlan et al, 1998) évalue les effets de la musicothérapie sur l'anxiété chez les patients sous assistance ventilatoire en unité de soins intensifs.

54 patients sont inclus et randomisés dans le groupe expérimental qui bénéficie de 30 minutes d'écoute musicale ou dans le groupe contrôle (30 minutes de repos).

L'anxiété est évaluée par l'échelle Spielberger State-Trait Anxiety Inventory.

Après la séance d'écoute musicale, on observe une réduction significative de l'anxiété dans le groupe expérimental comparé au groupe contrôle ($p < 0.001$).

Les auteurs étudient le retentissement de la musicothérapie sur les constantes vitales (fréquence cardiaque et fréquence respiratoire) et trouvent une réduction significative de la

fréquence cardiaque ($p < 0.001$) et de la fréquence respiratoire ($p < 0.001$) dans le groupe expérimental comparé au groupe contrôle.

Une étude (Jaber et al, 2007) s'intéresse aux effets de la musicothérapie sur des patients en cours de sevrage ventilatoire versus des patients non ventilés en réanimation.

30 patients sont inclus dans l'étude et répartis dans les 2 groupes.

Les auteurs mesurent les paramètres hémodynamiques, respiratoires, et la douleur. Tous les patients reçoivent après randomisation soit une séance de musicothérapie de 20 minutes, soit une séance de repos de même durée, chaque sujet étant son propre témoin.

La musicothérapie a entraîné une diminution significative de la FC (88 ± 15 vs 82 ± 15 b/min, $p < 0,05$), de la PAS ($p < 0,05$), de la FR ($p < 0,05$), du BIS ($p < 0,01$), du RASS ($p < 0,05$) et de l'EVN ($p < 0,01$). Les auteurs observent une corrélation entre les variations musicales rythmiques utilisées dans le montage en U et les paramètres physiologiques (FC, PAS, FR, BIS). Les variations dues à la musicothérapie sont observées dans les mêmes proportions chez les patients intubés et non intubés.

Dans une étude récente (Guétin et al, 2012) évaluant les effets d'interventions musicales sur les douleurs chroniques, on observe une réduction significative de la douleur dans le groupe expérimental ($P < 0.001$) comparé au groupe contrôle.

Cet effet sur la douleur est confirmé par une autre étude randomisée (McCaffrey et al, 2003) sur les douleurs chroniques dans l'arthrose.

Intéressons-nous maintenant aux données concernant la musicothérapie dans le domaine des MND.

Les recherches des 15 dernières années ont observé des effets bénéfiques de la musicothérapie dans la maladie d'Alzheimer mais les études manquent de robustesse méthodologique et ne permettent pas de prouver ces effets.

Les effets observés sont la réduction de l'anxiété, de la dépression, des troubles du comportement (agitation, agressivité) et l'amélioration de la qualité de vie.

Nous allons faire le point sur les études évaluant l'impact de la musicothérapie sur les patients atteints de démence. Les essais s'intéressent à l'amélioration des symptômes neuropsychiatriques, aux modifications physiologiques et hormonales et à l'aspect social et relationnel de la musicothérapie.

Dans les années 1990, les premiers articles (Gerdner et al, 1997) font des observations du comportement de patients déments pendant des séances de musicothérapie. On observe des améliorations de comportement pendant les séances.

En 2001, Ragneskog et al ont analysés des séances filmées de patients déments au cours de séances d'écoute musicale pour évaluer l'évolution de l'agitation et les réactions émotionnelles.

Sur les 4 patients de l'essai, 2 sont moins agités pendant les séances, les 2 autres patients à un stade plus sévère de démence réagissent moins à la musique, et les troubles du comportement persistent.

Des études interventionnelles comparatives sont venues compléter ces observations.

Dans une étude (Sung et al, 2006) sur les effets de la musique de groupe sur l'agitation chez les patients déments en institution, 18 patients sont inclus dans chaque groupe. Le groupe expérimental participe à 2 séances de musique de groupe par semaine pendant 1 mois, le groupe contrôle bénéficie des soins classiques. On évalue l'agitation par l'échelle Cohen-Mansfield.

L'agitation est significativement réduite dans le groupe expérimental comparé au groupe contrôle après 4 semaines de thérapie musicale ($p < 0,001$).

Le même auteur (Sung et al, 2012) publie un article sur la musicothérapie active de groupe chez les patients déments dans la réduction de l'anxiété et de l'agitation en institution.

Il observe que le groupe expérimental qui joue des percussions sur une musique familière a un niveau d'anxiété significativement réduit par rapport au groupe contrôle ($p = 0,004$).

Cependant, il n'y a pas de différence significative en terme de réduction d'agitation.

Un essai contrôlé randomisé (Lin et al, 2011) montre que les séances de musicothérapie pratiquées dans le groupe expérimental sont efficaces sur la réduction significative des comportements d'agitation chez les patients déments.

Dans l'étude, 104 patients sont inclus et randomisés dans 2 groupes. Dans le bras expérimental, les patients bénéficient de 2 séances de musique de groupe par semaine pendant 6 semaines, et dans le bras placebo les sujets continuent à avoir leurs activités habituelles.

Il y a une diminution significative des scores d'agitation à l'échelle Cohen Mansfield dans le groupe expérimental aux 3 points de comparaison à la 6ème séance ($p < 0.001$), à la 12ème séance ($p < 0.001$), et un mois après la dernière intervention ($p < 0.001$).

En 2008, Raglio et al publient un article sur l'efficacité de la musicothérapie dans la réduction des SPCD dans la démence.

30 patients sont randomisés dans le groupe expérimental (30 séances de musicothérapie sur 4 mois) et 29 patients dans le groupe contrôle.

Le score total à l'échelle NPI est significativement réduit aux semaines 8,16 et 20 dans le groupe expérimental ($P = 0.002$).

Une étude danoise (Ridder et al, 2013) évalue l'effet de la musicothérapie individuelle sur l'agitation (Cohen-Mansfield). 42 patients sont inclus et randomisés dans le groupe expérimental et dans le groupe contrôle pendant 6 semaines.

Il y a une réduction significative de l'agitation dans le groupe expérimental comparé au groupe placebo ($p = 0.027$), et une augmentation significative de prescription de psychotropes dans le groupe qui reçoit les soins habituels ($p = 0.02$).

D'autres études trouvent un effet bénéfique de la musicothérapie dans des contextes variés (au cours du repas, de la toilette, en fond sonore) (Ragneskog et al, 2001, Sung et al, 2006, Goddaer et al, 1994).

Une étude (Goddaer et al, 1994) évalue 29 patients au cours des repas en maison de retraite pendant 4 semaines selon le protocole ABAB (A : pas de musique, B : musique).

L'agitation globale a diminué de 54% entre la semaine 1 et la semaine 2. Lorsqu'à la troisième semaine on arrête la musique, l'agitation globale augmente de 38,4%, et quand on réintroduit la musique à la 4ème semaine, l'agitation diminue de 43% par rapport à la semaine 3.

Une réduction significative est notée pour les comportements physiques non agressifs ($p < 0,003$).

Des auteurs (Clark et al, 1998) s'intéressent à l'utilisation de la musique dans la diminution des comportements agressifs lors du bain. 18 patients sont randomisés dans le groupe expérimental et contrôle, puis changés de groupe 2 semaines après pour la même durée.

Une réduction significative du nombre total de comportements agressifs est observée lors de l'écoute musicale ($p < 0.05$).

En 2000, Brotons et al étudient l'effet de la musicothérapie avec interventions verbales sur l'amélioration des compétences cognitives. 20 patients sont inclus dans l'essai clinique.

Les séances de musicothérapie sont comparées avec les séances de conversations pour l'amélioration des compétences de langage (4 séances de chaque). Les résultats sont évalués par le MMSE et la performance du langage évaluée par 4 sous échelles de la Western Aphasia Battery (WAB).

Les résultats révèlent que la musicothérapie améliore significativement le contenu du discours, la fluence, en comparaison avec les séances de conversations ($p = 0.01$).

Dans plusieurs études, les auteurs observent que la musicothérapie adaptée aux goûts musicaux du patient est plus efficace que la musicothérapie non personnalisée.

Une étude (Gerdner et al, 2000) s'intéresse à la comparaison de séances de musicothérapie individualisée versus séances de musicothérapie classique. Les auteurs ont inclus 39 patients randomisés dans le groupe A ou B.

Le groupe A bénéficie de 6 semaines de musique individualisée, puis de 2 semaines de wash out puis de 6 semaines de musique classique de relaxation (Beethoven, Schubert...) tandis que le groupe B a le même protocole dans lequel les séances sont inversées.

L'analyse des résultats montre que la musicothérapie individualisée est associée à une réduction significative de la fréquence de l'agitation, comparée à la musicothérapie classique de relaxation, et cela au cours des 30 minutes de séance et 30 minutes après l'intervention.

L'intérêt de la musicothérapie sur l'anxiété et la dépression est évalué dans un essai contrôlé randomisé (Guetin et al, 2009) dans lequel le groupe expérimental participe à une séance de musicothérapie réceptive individuelle pendant 4 mois.

Les résultats trouvent une amélioration significative de l'anxiété ($p < 0,01$) et de la dépression ($p < 0,01$), observée dans le groupe expérimental à partir de la 4ème semaine jusqu'à la 16ème semaine. L'effet de la musicothérapie persiste 8 semaines après l'arrêt des séances ($p < 0,01$).

Une étude (Vink et al, 2013) compare les effets de la musicothérapie à d'autres activités récréatives (cuisine, puzzle, travail manuel...) dans la réduction de l'agitation chez les patients déments.

Les résultats ne montrent pas de bénéfice supérieur de la musicothérapie comparé aux autres activités récréatives ($p < 0,09$).

D'autres études (Sung et al, 2006, Khalfa et al, 2003) s'intéressent aux effets hormonaux de la musicothérapie, et observent qu'elle peut diminuer le taux de cortisol qui augmente significativement lors de stress et peut donc permettre de réduire l'anxiété.

D'après une étude (Fukui et al, 2012) sur les effets de la musicothérapie, les auteurs observent une augmentation significative des taux de 17β oestradiol et de testostérone dans le groupe expérimental (écoute de musique avec un thérapeute) comparé au groupe contrôle $p = 0,0130$ (oestradiol) et au groupe avec écoute de musique sans thérapeute (testostérone) $p = 0,0213$.

Ces données sont intéressantes, car on sait que le niveau d'hormones sexuelles est plus bas chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer comparé à des sujets sains du même âge. Les œstrogènes ont été décrits comme ayant un rôle neuroprotecteur, plusieurs mécanismes ont été mis en évidence : la diminution du peptide B amyloïde, l'augmentation de l'expression de la protéine anti apoptose Bcl-xL des neurones hippocampiques...

Une étude (Gouras et al, 2000) a montré que la supplémentation en testostérone augmente la sécrétion du fragment non amyloïde APP, sAPP α , et diminue la sécrétion des peptides B amyloïdes dans les cellules neuronales du rat ouvrant la voie à l'étude des thérapies de remplacement.

Une méta-analyse Cochrane (Vink et al, 2013) inclut 10 essais sur la musicothérapie dans la démence, mais les auteurs ne peuvent conclure du fait d'un manque de robustesse méthodologique des études. Ce constat est toujours d'actualité avec les études plus récentes que nous avons évoquées plus tôt.

Au total, les études actuelles observent des effets bénéfiques de la musicothérapie, évalués sur le plan clinique, biologique... Ces effets ne sont toujours pas prouvés du fait des biais méthodologiques rencontrés. Nous avons tenté de lever ces difficultés en proposant un essai clinique randomisé.

III. Partie expérimentale :

Nous détaillerons dans cette partie expérimentale le protocole de recherche élaboré par le Professeur Arbus.

A. Hypothèses et objectifs de la recherche :

Nous faisons l'hypothèse que des séances de musicothérapie répétées (3 fois par semaine pendant 8 semaines) pourraient avoir un effet bénéfique sur les patients présentant une MA ou syndromes apparentés avec comportements perturbateurs en diminuant l'intensité des comportements d'opposition et d'agressivité et en permettant donc une diminution du traitement neuroleptique à moyen voire à long terme.

Un des objectifs secondaires de cette étude est une évaluation de la faisabilité de la procédure de traitement proposée et de la distribution du critère de jugement. Nous faisons l'hypothèse que la technique de musicothérapie choisie ici est adaptée dans sa mise en œuvre aux patients déments présentant des troubles du comportement perturbateurs.

1. Justification des choix méthodologiques :

Les molécules utilisées pour traiter les troubles du comportement de la MA ou syndromes apparentés sont globalement inefficaces mais surtout très délétères ; cependant leur prescription reste très importante.

La musicothérapie représente une approche psychothérapeutique, une prise en charge non pharmacologique qui doit aider le patient en améliorant la dimension psycho comportementale de la maladie mais aussi aider les professionnels à expérimenter d'autres approches relationnelles et à valoriser leur travail auprès de ces malades.

La démarche de proposer cette étude tient au fait que nous ne disposons pas de données préalables nous renseignant sur la réelle efficacité de la musicothérapie. Les travaux existant dans la littérature ne reprennent pas l'objectif de diminution de la posologie des

neuroleptiques. Cette étude nous permet d'approcher une taille d'effet afin de préparer la méthodologie d'une future recherche de plus grande ampleur avec un nombre de patients suffisant pour répondre à la question de l'efficacité de la musicothérapie dans la prise en charge de SCPD de la MA ou syndromes apparentés.

La méthodologie choisie pour mener à bien l'objectif principal est celle d'un essai clinique avec randomisation et groupe contrôle. L'évaluation du comportement est réalisée en simple aveugle, le double aveugle n'étant pas réalisable dans un essai évaluant l'efficacité d'une mesure non pharmacologique telle que la musicothérapie.

Il s'agit d'une étude d'efficacité puisque l'objectif est l'étude de la variation des posologies des traitements neuroleptiques chez des patients présentant une MA ou syndromes apparentés et des troubles perturbateurs bénéficiant ou non de séances de musicothérapie. Nous souhaitons montrer, au-delà d'une éventuelle efficacité sur les troubles du comportement, que la musicothérapie peut très nettement améliorer la prise en charge des patients présentant une MA ou syndromes apparentés en permettant une réduction de l'utilisation des neuroleptiques. L'enjeu de l'amélioration de la prise en charge pharmacologique n'est plus à démontrer dans cette maladie.

En ce qui concerne la diminution ou l'arrêt des neuroleptiques, ce qui constitue notre objectif principal, il faut que ces modifications soient réellement secondaires à la prise en charge en musicothérapie et non pas imputables à d'autres causes comme, par exemple, un effet secondaire.

2. Rapport bénéfice/risque.

Les bénéfices de la méthode utilisée sont représentés par l'amélioration de la prescription en permettant d'éviter la maltraitance médicamenteuse. Les retombées attendues pour les patients sont importantes.

Les risques ne sont pas à priori prévisibles. Nous n'en connaissons pas à la musicothérapie. Il se pourrait que certains patients présentent une recrudescence de l'agitation s'ils ne comprennent pas la méthode du fait de la sévérité de l'atteinte cognitive.

Finalement, le rapport bénéfice/risque est favorable dans notre étude.

3. Objectifs de la recherche.

L'objectif principal de cette étude est de montrer qu'une prise en charge en musicothérapie selon la technique dite « en U » permet de diminuer au moins un traitement neuroleptique chez des patients souffrant d'une MA ou syndromes apparentés compliqués de troubles du comportement à type d'agitation/agressivité évalués à l'aide de l'échelle NPI.

Un des objectifs secondaires de cette étude est de montrer qu'une prise en charge en musicothérapie selon la technique dite « en U » est applicable aux patients souffrant d'une MA ou syndromes apparentés compliqués de troubles du comportement à type d'agitation/agressivité. Par ailleurs, nous cherchons à mesurer la distribution du critère de jugement représenté par le taux de variation de la prescription du neuroleptique entre les deux bras (musicothérapie et placebo).

Nous souhaitons montrer par ailleurs que la musicothérapie entraîne une évolution favorable :

1. de la prescription des autres traitements psychotropes (changement ou arrêt de molécules, modifications de posologie),
2. de la sévérité des SCPD à l'échelle Neuro-Psychiatric Inventory
3. du retentissement des SCPD sur les soignants à l'échelle Neuro-Psychiatric Inventory
4. de l'échelle Cohen-Mansfield
5. de la qualité de vie des patients

Enfin, nous souhaitons montrer que la musicothérapie :

- peut permettre de stopper les neuroleptiques introduits pour les SCPD
- possède un effet qui persiste dans le temps

B. Conception de la recherche

1. Schéma de la recherche

Il s'agit d'un essai clinique comparatif, randomisé en 2 groupes parallèles (ratio 1 : 1), en simple insu.

Les patients inclus bénéficient d'une prise en charge individuelle.

Le groupe intervention bénéficie de séances de musicothérapie.

Les séances débutent dès la visite d'inclusion T0. Trois séances sont prévues par semaine pendant une durée de 2 mois. Au total, si le patient poursuit le protocole à son terme, il aura bénéficié de 24 séances. La durée approximative de chacune de ces séances est de 30 minutes.

Le groupe placebo bénéficie d'un entretien informel (discussion autour de photos personnelles ou de l'actualité) avec le soignant chargé des séances de musicothérapie et d'une durée équivalente à ces dernières.

Seul ce soignant est informé de l'attribution dans chaque bras des patients. Le reste de l'équipe, permettant à la psychologue enquêtrice de coter le critère principal (modification de la prescription des neuroleptiques), est aveugle de la procédure dont bénéficie le patient.

À l'inclusion, les patients conservent leurs traitements.

Le médecin investigateur peut renseigner sur le cahier d'observation si le patient a révélé dans quel bras il était inclus. Dans ce cas, le protocole peut se poursuivre pour le patient.

En effet, il s'agit d'une limite dans ce type d'étude en simple aveugle qui est difficilement évitable d'autant plus qu'il s'agit ici de patients présentant une altération cognitive et qui peuvent oublier les consignes de ne pas révéler la condition de traitement.

2. Méthodes pour la randomisation

Dans cet essai à deux bras parallèles, on recherche un ratio de 1 : 1 pour les effectifs des groupes.

La randomisation est stratifiée par centre. Pour chaque centre, l'équilibrage se fait par blocs de 4.

Les listes de randomisation ont été établies par le statisticien du CIC avant le début de la recherche.

Un document décrivant la procédure d'établissement de ces listes est conservé de manière confidentielle au sein du CIC.

C. Critères d'éligibilité

1. Critères d'inclusion :

- Sujet âgé de 65 ans et plus, homme ou femme, vivant en EHPAD en unité spécifique Alzheimer ou hospitalisé en USLD depuis au moins 3 mois.
- Sujet présentant une démence de type Alzheimer (critères du DSM-IV et critères NINCDS-ADRDA) ou syndromes apparentés
- Traités depuis au moins 6 mois à dose stable si traités par un anticholinestérasique ou mémantine
- MMSE compris entre 5 et 20
- Patient présentant un trouble du comportement perturbateur (au moins 1 item perturbateur de la NPI : opposition/agressivité/agitation, comportement moteur aberrant, score de sévérité ≥ 4) et traité par neuroleptique dont la posologie n'a pu être diminuée du fait de la persistance des troubles depuis au moins 15 jours.

Ce délai de 15 jours est nécessaire afin de ne pas inclure des patients dont le traitement neuroleptique a été introduit pour un épisode critique possiblement résolutif en quelques jours et pour lequel la poursuite du traitement neuroleptique n'est pas nécessaire.

- Patient pour lequel le médecin co-investigateur (coordonnateur de l'EHPAD) a reçu délégation de prescription pour les neuroleptiques par le médecin traitant
- Autorisation donnée par la personne de confiance ou à défaut par la famille si patient non protégé et hors d'état d'exprimer son consentement
- Signature du consentement éclairé par le représentant légal si le patient est sous tutelle ou curatelle
- Signature du consentement éclairé par le patient assisté par son curateur si le patient est sous curatelle

2. Critères de non inclusion

- Pathologie somatique décompensée
- Patients ne pouvant comprendre l'information adaptée
- Patients non affiliés à un régime de sécurité sociale ou équivalent.
- Hypoacousie non appareillée
- Prescription de deux neuroleptiques ou plus en cours.
- Patients sous sauvegarde de justice

D. Modalités de recrutement

Les patients ont été recrutés au sein de 4 EHPAD médicalisés participant au réseau REHPA (Rolland et al, 2009) et au sein des unités de soins de longue durée (USLD) du pôle de gériatrie du CHU de Toulouse (service de Pr Vellas) et de l'USLD Riser à l'hôpital Marchant.

Le pourcentage moyen de sujets hébergés dans les EHPAD sélectionnés présentant une démence est de 50 % environ et parmi eux, 70 % présente une MA probable. Près de la moitié des MA ou syndromes apparentés présente des troubles du comportement à type d'agitation/agressivité. Cela représente un bassin de recrutement d'environ 50 patients en EHPAD.

L'ensemble des lieux de recrutement représente donc un total potentiel de 100 patients environ sur une période d'inclusion de 6 mois.

Le choix de recruter des patients en USLD alors que d'autres seront recrutés en maison de retraite induit un risque d'hétérogénéité des participants à l'essai clinique. En effet, ces patients sont souvent plus sévères en termes d'évolution de la maladie et présentent notamment des troubles du comportement plus difficiles à traiter et parfois résistants. Cela nous semble cependant important de pouvoir étudier la faisabilité de cette technique de musicothérapie chez les patients le plus souvent traités par neuroleptiques à des posologies importantes.

Le recrutement est réalisé par le médecin coordinateur de l'EHPAD (investigateur du centre) qui vérifie les critères d'inclusion et d'exclusion. L'enquêtrice de l'étude est ensuite responsable des évaluations ultérieures en étant en situation « aveugle » par rapport à la condition de traitement.

E. Procédure de la recherche

1. Procédure à l'étude

Aujourd'hui, de nombreux facteurs de réussite issus des recommandations scientifiques permettent d'utiliser la musicothérapie de manière optimale. Le principal facteur de réussite d'une séance de musicothérapie est de choisir la séance musicale en fonction des goûts et de la culture des patients : classique, jazz, du monde, etc. (Gerdner, 1999). Il est recommandé des séances de musique instrumentale de 20 minutes comprenant principalement des variations harmoniques, rythmiques et mélodiques. Les patients doivent

être en position de détente (allongés ou semi-allongés) et utiliser un casque de type fermé associé à un masque oculaire. Les séances de musicothérapie peuvent être réalisées par toute personne de l'équipe soignante, en particulier par les infirmières ou bien les aides médico-psychologiques préalablement formés.

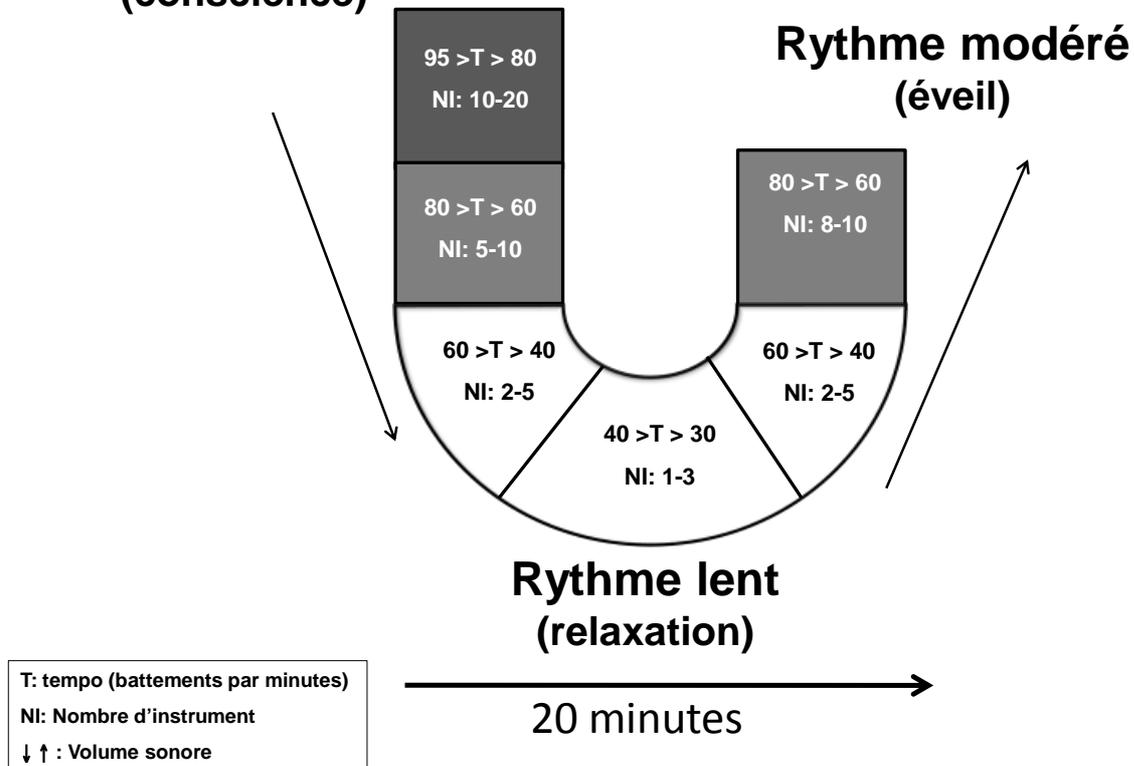
Prenant en considération ces facteurs de réussite, une technique de musicothérapie réceptive de type relaxation a été standardisée au CHRU de Montpellier : le montage en « U ». La séquence musicale, de 20 minutes, est décomposée en plusieurs phases qui amènent progressivement le patient à la détente selon la technique du montage en U (Guétin et al, 2009). L'effet agit par une réduction du rythme musical, de la formation orchestrale, des fréquences et du volume (phase descendante du « U »). À une phase de détente maximale (partie basse du « U ») succède une phase redynamisante (branche ascendante du « U »). L'ensemble des séquences musicales a été spécialement réalisé par la société d'édition musicale Music Care[®].

La méthode proposée et les objectifs visés sont expliqués aux patients au cours d'un premier entretien réalisé par un soignant. Un questionnaire destiné à une meilleure connaissance du patient dans ses relations avec la musique, en particulier sur la forme musicale susceptible de l'amener à la détente, est ensuite complété. Les œuvres musicales sont ainsi adaptées aux goûts des patients. Pendant le déroulement des études en milieu hospitalier, les personnels soignants rigoureusement formés ont à disposition des lecteurs multimédias (Tablette PC) avec un choix varié de séances de musicothérapie disponibles par le biais d'un programme créé par le service de communication du CHRU de Montpellier et la société Music Care[®].

Les soignants peuvent sélectionner une séance de musicothérapie de 20 minutes (montage en « U ») en fonction des goûts des patients exprimés à l'aide d'un questionnaire simplifié. Le choix du style musical qui, dès la 1^e séance, répond à la demande d'écoute des patients, favorise la personnalisation et la relation de confiance.

Montage de musicothérapie en « U »

Rythme stimulant (conscience)



2. Procédure de comparaison

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé. Les sujets ont bénéficié soit des séances de musicothérapie soit des séances dites contrôles.

Afin d'évaluer le plus précisément possible l'effet de la musique, nous avons proposé aux patients du groupe contrôle des séances de même durée, médiatisées par un soignant. Au cours de ces séances contrôles, les patients ont été placés dans les mêmes conditions de relaxation que les patients du groupe en musicothérapie à savoir en position allongée et ont pu s'entretenir avec un soignant dans la même pièce utilisée pour la musicothérapie. Ainsi, seul le matériel sonore est différent entre les deux groupes.

Afin que les équipes soignantes des maisons de retraite ou des services d'hospitalisation ne puissent comprendre de quelle procédure le patient bénéficie, la même personne était en charge des séances de musicothérapie et des séances contrôles. Dans cet essai, l'insu n'est levé que pour le patient lui-même et pour le soignant en charge des séances.

Nous ne prévoyons pas, au cours du déroulement de la recherche, de situations nous obligeant à lever l'insu.

F. CRITERES DE JUGEMENT

1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal doit refléter le bénéfice obtenu en termes de diminution de la posologie du neuroleptique pendant la période M0-M2. M0 étant la visite à l'inclusion et M2 la visite du 2^{ème} mois. Pour tenir compte de l'hétérogénéité, entre les malades, de la posologie initiale du neuroleptique à M0, la posologie relative P(t), au temps t, est exprimée, pour chaque patient, en pourcentage de la posologie initiale. L'aire sous la courbe de P(t), entre les temps M0 et M2, est le reflet de cette variation de posologie et s'exprime par la formule :

$$\int_{M0}^{M2} P(t) dt$$

La durée entre M0 et M2 risquant de ne pas être absolument identique pour tous les patients, on choisit comme critère principal :

$$\frac{1}{M2 - M0} \int_{M0}^{M2} P(t) dt$$

qui représente une « moyenne » dans le temps de la posologie relative.

L'avantage de ce critère réside dans le fait que l'on peut procéder à une évaluation de la variation dans le temps plutôt que ponctuelle.

Afin de ne relever que les variations de posologie en lien avec la procédure évaluée, nous référencerons précisément les causes des modifications du traitement avec notamment, les arrêts ou les diminutions de traitement en lien avec des effets secondaires.

2. Critères de jugement secondaires

- Le premier critère secondaire concerne la mesure de la permanence de l'effet du traitement après le temps M2. Il correspond à la formule :

$$\frac{1}{M3 - M2} \int_{M2}^{M3} P(t) dt$$

avec la même définition de P(t) que précédemment.

- Les autres critères secondaires sont les suivants :

- Le score à l'échelle de Cohen-Mansfield

La Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) est une échelle d'évaluation spécifique des manifestations d'agitation observées en institution (Cohen Mansfield et al, 1989). Les auteurs définissent l'agitation comme une *«activité inappropriée qui n'est pas jugée par un observateur extérieur comme résultant directement des besoins ou de la confusion de la personne agitée»*.

Ils distinguent Agitation Physique et Agitation Verbale, chacune associée ou non à de l'Agressivité et recensent 29 comportements d'agitation différents cotés chacun de 0 à 7 en fonction de la fréquence d'apparition (0 - non évaluable, 1 – jamais, 2 - moins d'une fois par semaine, 3 - une à deux fois par semaine, 4 - quelquefois au cours de la semaine, 5 - une à deux fois par jour, 6 - plusieurs fois par jour, 7 - plusieurs fois par heure).

Cette échelle dont le score maximal est de 203 permet d'évaluer le patient sur une durée déterminée pour apprécier la mise en place d'un traitement ou des mesures adaptées à ses troubles du comportement. Plus le score est élevé, plus l'agitation est intense.

- Le score global du neuropsychiatric Inventory version soignant (NPI-ES).

Le NPI est un hétéro-questionnaire structuré dont les questions sont lues littéralement à l'aidant. Il répertorie un large éventail de perturbations psychologiques et comportementales dans douze domaines ou dimensions qui doivent avoir été repérés par l'aidant au cours du dernier mois passé : idées délirantes, hallucinations, agitation/agressivité, dysphorie, anxiété, exaltation de l'humeur/euphorie, apathie/indifférence, désinhibition, irritabilité/instabilité de l'humeur, comportement moteur aberrant, sommeil, troubles de l'appétit et de l'alimentation. Dans chaque domaine

sont répertoriés environ neuf symptômes ou signes qui en offrent une description plus détaillée. Une fois que le domaine est reconnu comme présent, il est demandé à l'aidant une information supplémentaire caractérisant sa fréquence d'apparition (rarement, quelquefois, souvent, très souvent), sa gravité (léger, moyen, important) et enfin son retentissement sur la personne (pas éprouvant du tout, légèrement éprouvant, assez éprouvant, moyennement éprouvant, plutôt éprouvant, très éprouvant). Le produit des deux cotations *gravité* et *fréquence* permet d'obtenir un score de sévérité du domaine allant de 1 à 12. Ce score de sévérité sera connu pour chaque item et l'addition des 12 scores fournira un score de sévérité global (maximum 144). Un score supérieur ou égal à 4 dans un domaine indique le seuil à partir duquel le trouble est jugé comme cliniquement significatif. Ce seuil n'est pas constamment utilisé dans la littérature internationale mais est souvent reconnu comme un critère d'inclusion dans des essais thérapeutiques sur les troubles psychocomportementaux de la démence (Schneider et al., 2001) ou comme le score minimum retenu dans des études épidémiologiques, que ce soit en population générale (Aalten et al., 2005) ou en maison de retraite (Selbaek et al., 2008).

- Échelle de qualité de vie du patient Alzheimer (QOL-AD)

L'échelle de qualité de vie est un questionnaire proposé aux patients déments dont les 13 items sont : 1) Santé physique, 2) Forme, vitalité, 3) Moral, humeur, 4) Cadre de vie, 5) Mémoire, 6) Relation avec la famille, 7) Vie de couple, 8) Relation avec les amis, 9) Image de soi, 10) Capacités à réaliser les tâches du quotidien, 11) Capacités à se divertir, à faire des choses pour le plaisir, 12) Situation dans son ensemble, 13) Vie dans son ensemble. Le patient doit évaluer chacune des dimensions de 1 « mauvais » à 4 « excellent » ce qui permet d'obtenir un score total /52 et un temps de passation.

Dans cette étude, les patients inclus ont un score MMSE > 5 ; comme le stipulent les modalités de passation de cette échelle, si score MMSE > 10 → l'enquêtrice complète le questionnaire QOL-AD au cours d'un entretien avec le patient.

- Les proportions de patients qui arrêtent les neuroleptiques dans les 2 groupes.

- Les scores de l'échelle de Cohen-Mansfield 4 semaines après l'arrêt des séances de musicothérapie

- La posologie des neuroleptiques 4 semaines après l'arrêt des séances de musicothérapie.

G. Déroulement de la recherche

1. Visite de mise en place

Une visite de mise en place a été organisée dans chaque centre investigateur. Elle avait pour objectif, outre les démarches administratives d'ouverture du centre, d'homogénéiser les pratiques quant à la prescription des psychotropes dans les troubles du comportement de la maladie d'Alzheimer ou syndromes apparentés.

Au cours de l'étude, il a fallu s'assurer que le médecin investigateur, c'est-à-dire le médecin coordonnateur de la maison de retraite, ait reçu délégation de la part du médecin traitant (ce dernier est donc personnellement informé de cette recherche) pour modifier le traitement psychotrope de son ou ses patients participant à l'étude. En effet, le médecin coordonnateur n'est pas un médecin prescripteur. Il n'a pas de mission de prise en charge directe des patients lorsqu'il n'est pas leur médecin traitant. Pourtant, dans cette étude, il a assuré ce rôle de prescripteur, mais seulement concernant le traitement psychotrope.

Le médecin coordonnateur a reçu en préalable à la participation de cette étude une formation précise et documentée sur les troubles du comportement et les troubles psychiatriques des patients présentant une maladie d'Alzheimer ou syndromes apparentés afin d'être sensibilisé avec les recommandations concernant l'usage des psychotropes et notamment des neuroleptiques dans cette maladie.

Une fois débuté, un traitement neuroleptique doit être réévalué très régulièrement, plusieurs fois par semaine, afin de le diminuer dès que possible, voir de l'arrêter. Seules la persistance des troubles du comportement et leur sévérité contraignent le prescripteur à poursuivre ce type de traitement.

La durée de notre étude expérimentale est de 8 semaines avec une post-évaluation à la 12^{ème} semaine.

Les évaluations sont réalisées en aveugle quant à la condition de traitement par un cotateur (enquêteuse).

Les sessions ont lieu trois fois par semaine et sont réalisées en présence de l'assistante médico-psychologique ou de la psychologue de l'EHPAD préalablement formée.

Les séances durent environ 30 minutes (10 min de préparation, 20 min d'écoute).

Les évaluations des patients ont lieu à l'inclusion (données socio-démographiques, échelles cliniques et psycho-comportementales, psychotropes), à la 4ème et 8ème semaines puis, après le traitement, à la 12^{ème} semaine. Elles sont réalisées par l'enquêtrice de l'étude.

Entre ces évaluations, des visites intermédiaires sont prévues et assurées par le médecin investigateur du centre.

Tableau 1 : Déroulement de la recherche

	Pré inclusion (dans les 8 j avant M0)	Inclusion M0	Visite M1 (1 mois)	Visite M2 (2 mois)	Visite M3 (3 mois)
Consentement éclairé	✓				
Critères d'inclusion et de non inclusion	✓				
Critères	✓				
Données sociodémographiques		✓			
Traitements		✓	✓	✓	✓
MMSE	✓				✓
CMAI		✓	✓	✓	✓
NPI-ES		✓	✓	✓	✓
QOL-AD		✓	✓	✓	✓

2. Visite de pré-inclusion

La visite de pré-inclusion est assurée par le médecin investigateur.

Avant tout examen lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit du patient et de son représentant légal le cas échéant.

Lors de la visite de pré-inclusion, le médecin investigateur (médecin coordonnateur de l'EHPAD ou médecin responsable de l'unité d'hospitalisation UCC) informe le patient et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, du traitement prévu, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles et les bénéfices attendus de

la recherche. Il précise également les droits du patient dans le cadre d'une recherche biomédicale. Un exemplaire de la notice d'information et du formulaire de consentement sont alors remis au patient par le médecin investigateur.

Ce dernier doit prendre en compte les éventuelles difficultés rencontrées par le patient dans la compréhension de l'information du fait des troubles cognitifs. La personne de confiance, si elle est désignée et, à défaut, un membre de la famille ou un proche, ou le représentant légal, est systématiquement informé en présence du patient. Dans cette étude, les risques liés à la recherche sont très faibles. Il n'y a aucune atteinte à l'intégrité physique et aucun risque lié à l'administration d'un produit pharmacologiquement actif.

Pour les patients placés sous protection juridique, nous avons été très attentifs à respecter les conditions prévues par le législateur (art. L.1121-7, L.1121-8 et 1122-2 du CSP) :

- il faut un bénéfice direct lié à la recherche pour la personne
- il faut un bénéfice pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation
- des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être conduites chez d'autres personnes, notamment non vulnérables. Dans notre étude, ces conditions sont respectées et notamment pour la dernière puisque le nombre de patients sous protection juridique au sein de nos lieux de recrutement est très important.

Après cette séance d'information, le patient dispose d'un délai de réflexion. Le médecin investigateur est responsable de l'obtention du consentement éclairé écrit du patient. Le formulaire de consentement doit être signé avant la réalisation de tout examen clinique ou paraclinique nécessité par la recherche. Si le patient donne son accord de participation, ce dernier et l'investigateur inscrivent leurs noms et prénoms en clair, datent et signent le formulaire de consentement.

Si le patient est sous tutelle ou sous curatelle, le consentement est donné, selon les règles prévues à l'article L 1122-1 du code de la santé publique, par lui-même mais aussi par son représentant légal pour cette recherche ne présentant pas un risque prévisible sérieux.

Si le patient est hors d'état d'exprimer son consentement, le consentement est donné, toujours selon les règles prévues à l'article L 1122-1 du code de la santé publique, par la personne de confiance prévue à l'article L 1111-6, par la famille ou par une personne

entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables pour cette recherche ne présentant pas un risque prévisible sérieux.

Les différents exemplaires de la notice d'information et du formulaire de consentement sont alors répartis comme suit :

- un exemplaire de la notice d'information et du consentement signé est remis au patient si celui-ci est apte à consentir, un exemplaire de la notice d'information est remis à la personne de confiance ou à défaut à la famille (si applicable), ou un exemplaire de la notice d'information et du consentement signé est remis au représentant légal (applicable si le patient est sous tutelle)
- l'exemplaire original est conservé par le médecin investigateur dans un lieu sûr inaccessible à des tiers.
- à la fin des inclusions ou au plus tard à la fin de la recherche, un exemplaire de chaque formulaire de consentement est transmis au promoteur ou à son représentant selon des modalités communiquées en temps utile aux investigateurs.

Cette visite, qui se déroule dans les 8 jours qui précèdent la date d'inclusion, comprend la vérification des critères d'éligibilité. Le médecin investigateur s'assure qu'un diagnostic de maladie d'Alzheimer ou syndromes apparentés a bien été posé selon les critères du DSM IV-R. Il fait aussi passer au patient le MMSE. Ce test est un outil d'évaluation du fonctionnement cognitif global.

3. Démarche de randomisation

La randomisation est stratifiée par centre. L'équilibrage a lieu tous les 4 patients, les listes ayant été établies avec un logiciel spécifique par le CIC du CHU de Toulouse.

La procédure de randomisation est la suivante :

Le médecin investigateur faxe le formulaire d'inclusion et de demande de randomisation au CIC détenteur de la liste de randomisation.

Le CIC attribue au malade le premier numéro disponible sur la liste de randomisation et en informe le soignant chargé de la réalisation des séances de musicothérapie en lui mailant sur une boîte email personnalisée le formulaire de randomisation complété.

4. Visite d'inclusion

L'enquêtrice réalise la visite d'inclusion. Elle se déplace pour cela dans chaque centre. Elle est aveugle des conditions de traitement.

Elle vérifie en premier lieu que le consentement a bien été signé et que la volonté du patient pour participer à l'étude demeure. Elle vérifie les critères d'inclusion et de non-inclusion.

Elle relève l'ensemble des traitements dont bénéficie le patient ainsi que leur indication. Les traitements psychotropes sont relevés.

Elle remplit les différentes échelles comportementales (NPI, Cohen Mansfield) avec l'aide de l'équipe soignante ainsi que l'échelle de qualité de vie (QOL-AD).

Elle s'assure que le soignant chargé de la réalisation des séances de musicothérapie a bien reçu le numéro de randomisation.

5. Visites de suivi

Trois visites principales sont prévues. Elles sont assurées par l'enquêtrice.

Entre ces visites, à une fréquence hebdomadaire, le médecin investigateur réalise des visites intermédiaires. Un total de 9 visites intermédiaires est prévu.

Visites principales :

Elles ont lieu à la quatrième semaine et à la huitième semaine après le début du traitement.

L'ensemble des échelles utilisées à la visite d'inclusion est repris.

L'enquêtrice procède au relevé quotidien des posologies du neuroleptique sur le mois précédent à l'aide du dossier médical du patient et des fiches de distribution des traitements de l'institution.

Visites intermédiaires :

Elles ont lieu à la fin des semaines 1,2,3,5,6 et 7. Elles sont réalisées par le médecin investigateur du centre. Il n'y a pas de visite intermédiaire aux semaines 9, 10 et 11.

À la lumière de l'évolution du NPI et après discussion collégiale avec les soignants en charge du patient, le médecin discute l'indication de la diminution du neuroleptique.

Le médecin investigateur note sur le cahier d'observation la décision prise et la nouvelle posologie proposée du neuroleptique (diminuée, inchangée, augmentée).

Le médecin peut renseigner sur le cahier d'observation que le patient a révélé dans quel bras il a été inclus si cela arrive.

Visite de fin de la recherche :

Elle a lieu 12 semaines après le début du traitement, 4 semaines après l'arrêt de ce dernier. L'ensemble des échelles utilisées à la visite d'inclusion est repris.

En cas de nécessité de changement de neuroleptique :

Le patient est sorti de l'étude. Le médecin co-investigateur propose alors d'inclure un nouveau patient à l'investigateur coordonnateur.

H. ASPECTS STATISTIQUES

1. Calcul de la taille d'étude

Le critère principal est une variable quantitative positive. Les tests statistiques utilisés sont bilatéraux et de niveau 5%.

Pour la présente étude où les résultats sont indicatifs, en se basant sur une puissance de 80% pour mettre en évidence une différence entre les groupes égale à l'écart-type du critère, il est nécessaire de recruter 17 patients par bras.

Pour tenir compte d'un taux d'abandon prévisionnel de 15%, on recrutera 20 patients par bras, soit 40 patients au total répartis sur les 6 centres. La randomisation se faisant par blocs de 4, chaque centre devrait recruter au moins 3 patients pour que l'on soit assuré que

chaque bras soit représenté dans chaque centre. En pratique, il est demandé à chaque centre de traiter au moins un bloc, et, dans la mesure du possible, de terminer les investigations sur l'ensemble des patients du dernier bloc commencé.

2. Méthodes statistiques employées

Après vérification préalable de la qualité et de l'exhaustivité des données recueillies, nous avons vérifié que la randomisation a correctement équilibré les deux bras vis à vis des éventuels facteurs de confusion, évalués à l'inclusion : âge, sexe, niveau cognitif, prise ou non d'autres psychotropes (non neuroleptiques), présence ou non d'antécédents psychiatriques. Les différences entre groupes sont établies par un test de Student pour les variables quantitatives, un test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

Une analyse descriptive standard (box plot pour les variables quantitatives ou diagramme circulaire pour les qualitatives) est réalisée pour le critère principal, les critères secondaires, et les variables évoquées ci-dessus.

Les données prises en compte correspondent à l'échantillon en intention de traitement.

Objectif principal

- Comparaison du critère principal entre les deux bras :

Une analyse non ajustée (sans covariable autre que le traitement) sera réalisée pour expliquer les valeurs du critère principal selon un modèle linéaire.

Les tests utilisés sont bilatéraux de niveau 5 % .

En cas de non-normalité de la distribution du critère principal et/ou d'hétéroscédasticité, une transformation classique de la variable à expliquer sera effectuée.

Objectifs secondaires

- Le premier critère secondaire est une mesure de la permanence de l'effet du traitement après le temps M2. Il est de la même nature que le critère principal, et les analyses statistiques seront identiques à celles utilisées pour le critère principal.

- Les scores et échelles fournissent des résultats quantitatifs. Les moyennes des différences des valeurs individuelles entre M0 et M2 d'une part, M2 et M3 d'autre part, sont comparées entre les deux bras. Les tests utilisés sont des tests de Student bilatéraux de niveau 5 % .

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Ouest et Outre-Mer II le 07/02/2013 et l'autorisation de l'ANSM le 02/01/2013.

IV. Résultats :

Dans ce chapitre, le groupe A est le groupe des patients ayant bénéficié de la musicothérapie, le groupe B, de la prise en charge contrôlée.

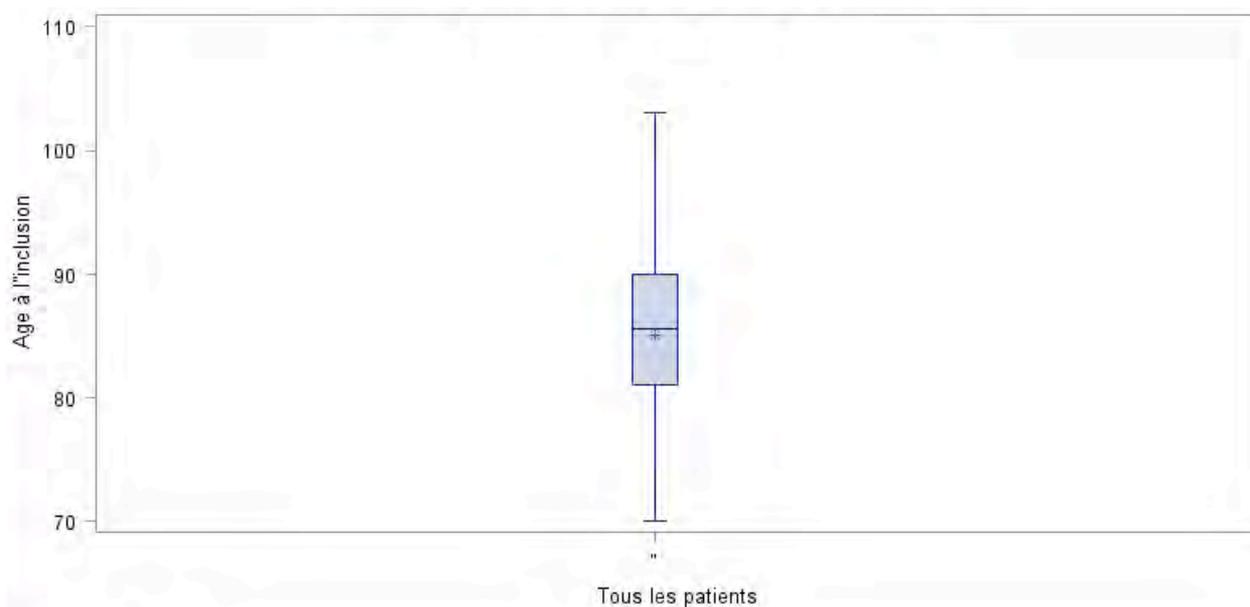
A. Variables socio-démographiques et cliniques.

L'étude a été réalisée de juin 2013 à juin 2015 dans 6 centres : 4 EHPAD du Tarn (La Villégiale, Les Quiétudes, L'Oustal d'en Thibaud, Résidence Christian Bressole) et 2 USLD (Pavillon Riser à Hôpital Marchant et l'unité « La Roseraie » de l'hôpital Garonne au CHU).

34 patients sont inclus dans l'étude, 17 randomisés dans chaque bras.

L'âge moyen du groupe à l'inclusion est de 85 ans, avec un minimum de 70 ans et un maximum de 103 ans. 21 femmes et 13 hommes ont été inclus.

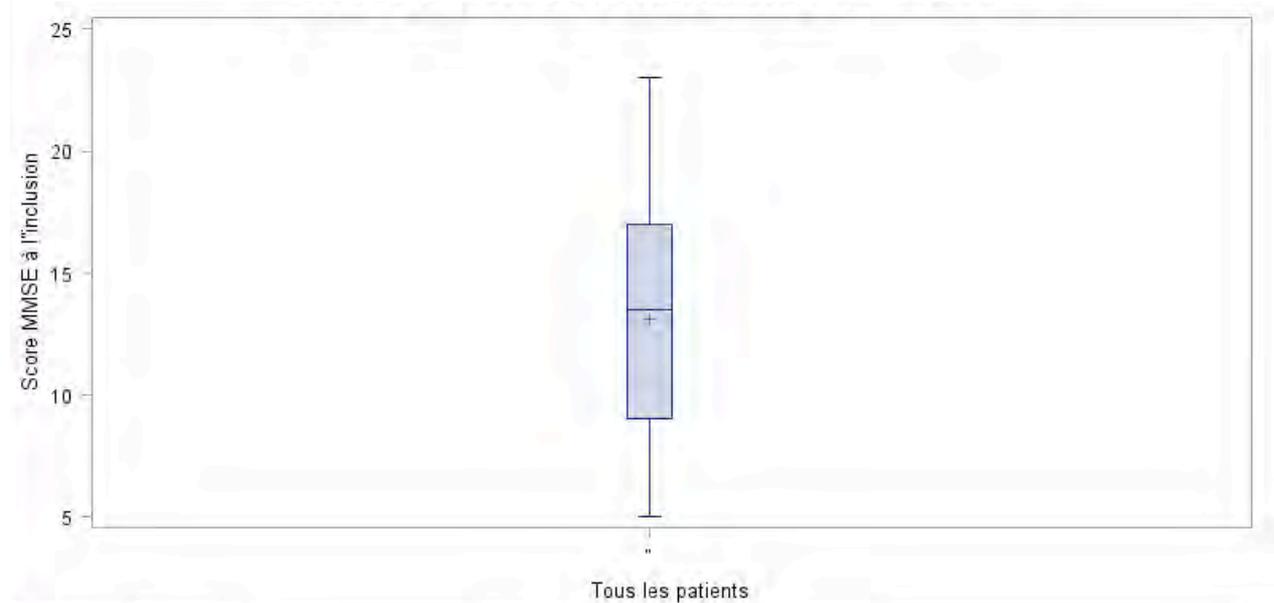
Age à l'inclusion



Statistiques Descriptives	
Nombre de patients	34.0
Moyenne	85.0
Ecart-type	7.0
Minimum	70.0
1er Quartile	81.0
Médiane	85.5
3ème Quartile	90.0
Maximum	103.0

Le score MMS moyen à l'inclusion est de 13,1 (DS 4,8) avec un minimum de 5 et un maximum de 23.

Score MMSE à l'inclusion

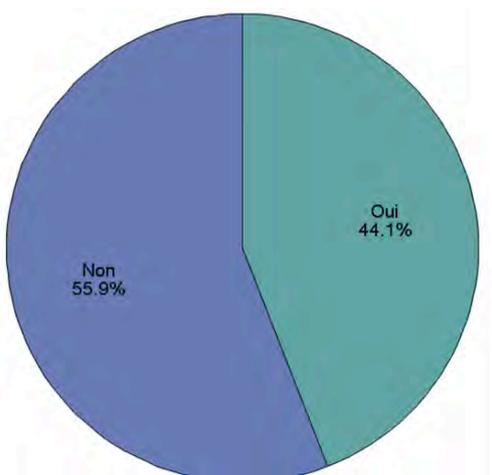


Statistiques Descriptives

Nombre de patients	34.0
Moyenne	13.1
Ecart-type	4.8
Minimum	5.0
1er Quartile	9.0
Médiane	13.5
3ème Quartile	17.0
Maximum	23.0

44,1% des patients de l'étude ont un ou plusieurs antécédents psychiatriques à l'inclusion.

ATCD psychiatriques

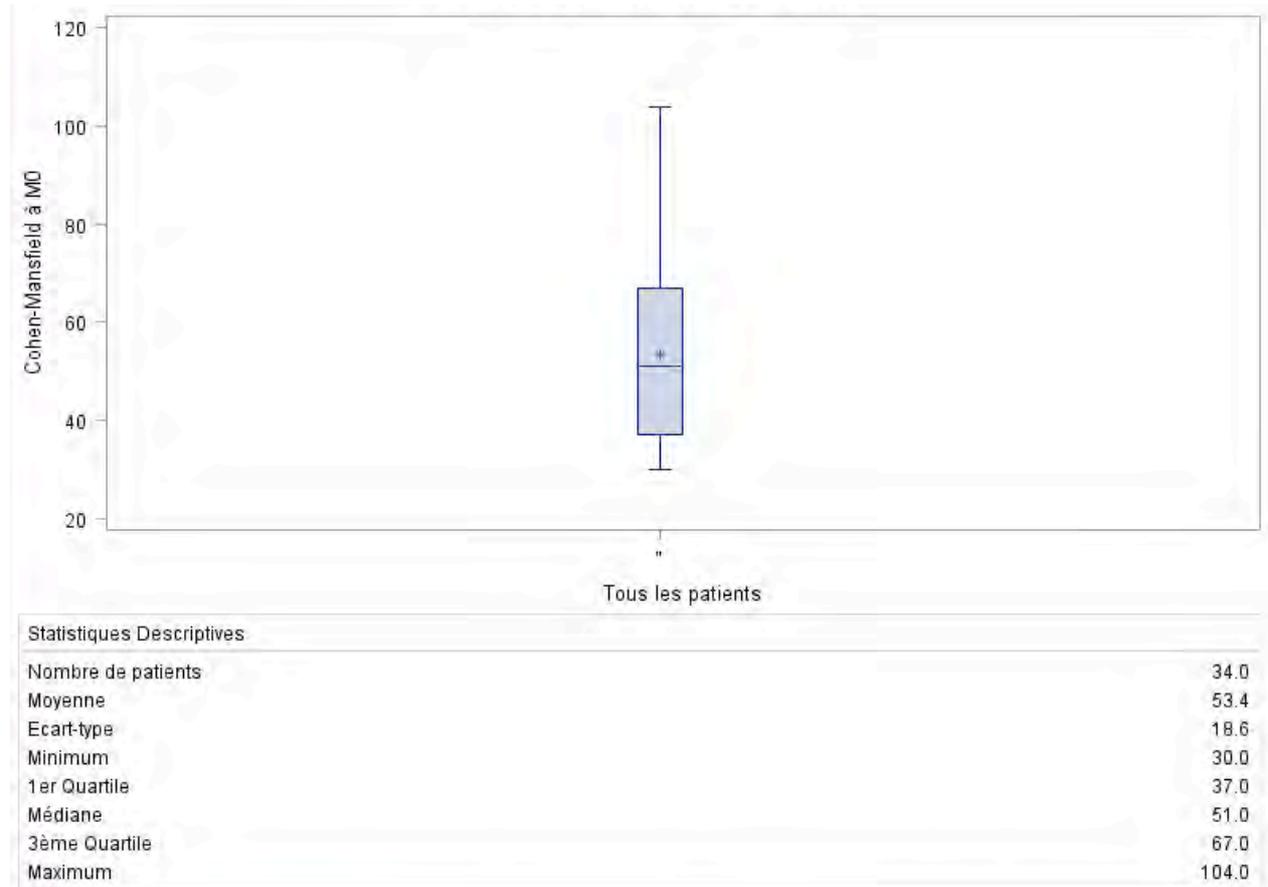


	N	%
atcd_psy		
0	19	55,9
1	15	44,1
Total	34	100,0

- Episode dépressif : 7 patients
- Alcoolisme chronique : 2 patients
- Autres (troubles de l'humeur.): 7 patients

Remarque : 1 patient a 2 ATCD psychiatriques

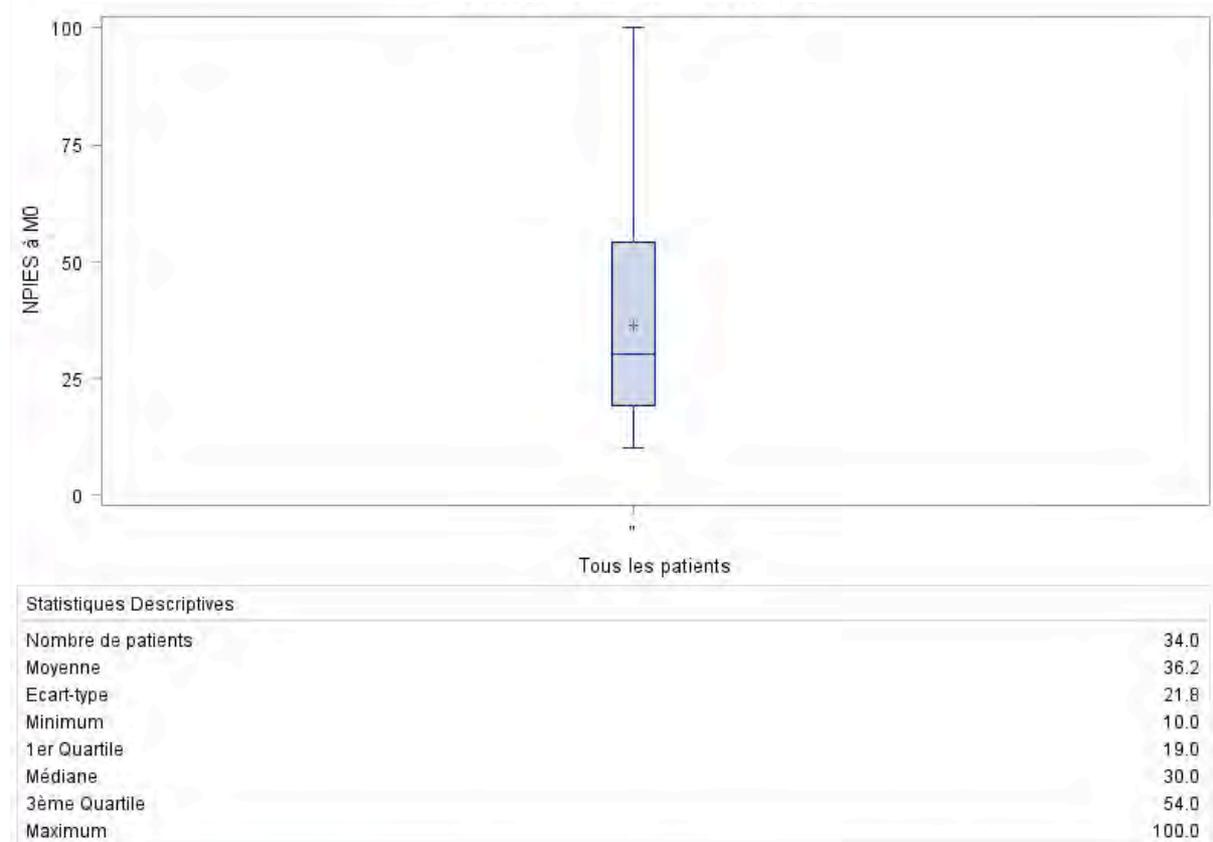
Cohen-Mansfield à l'inclusion



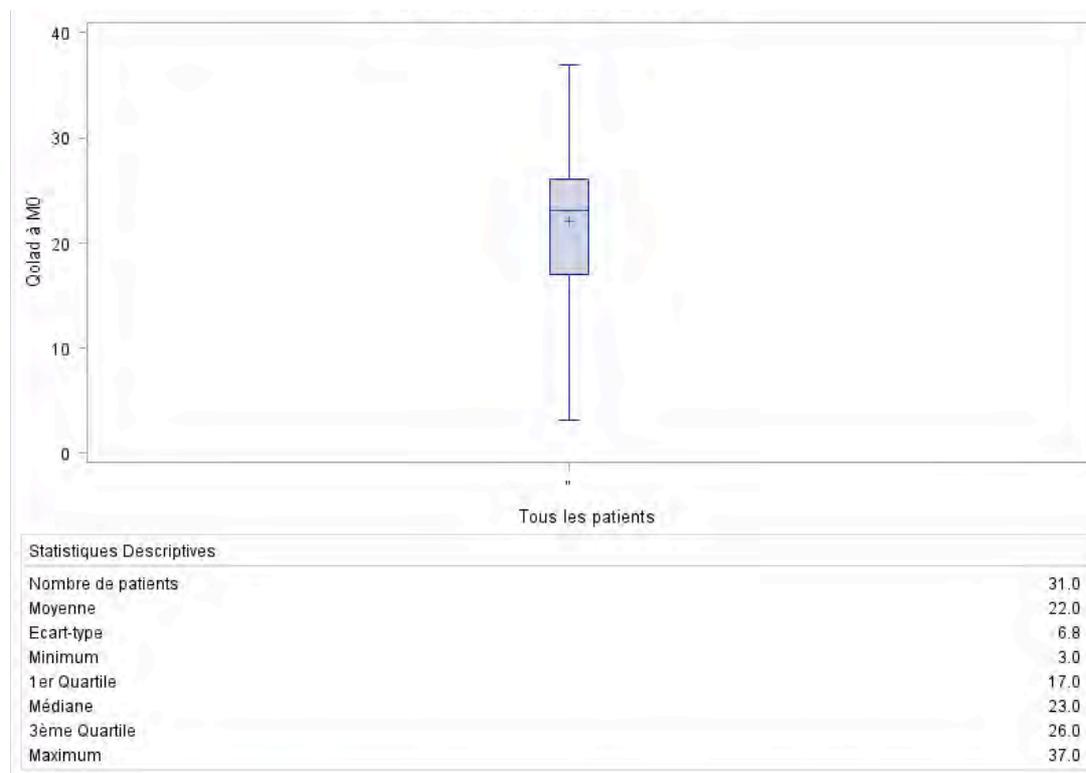
A l'inclusion, en moyenne les patients ont un score à l'échelle Cohen Mansfield à 53,4/203 (+/-18,6). Le minimum est un score de 30 et le maximum 104/203.

A l'inclusion, le score moyen à l'échelle NPI-ES est de 36,2/144 (+/-21,8), le score minimum est de 10, le maximum à 100.

NPIES : description à M0

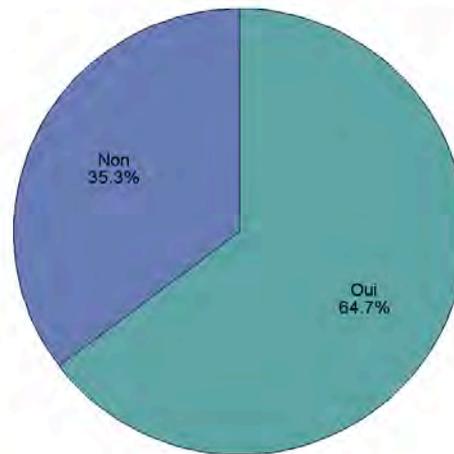


QOLAD : description à M0



Au cours de l'étude, 64,7% des patients sont sous traitements psychotropes autres que des neuroleptiques.

Prise autres psychotropes non neuroleptiques



Antidépresseur	Citalopram	1	
	Venlafaxine	2	
	Amitriptyline	1	
	Mirtazapine	1	
	Paroxétine	3	
	Escitalopram	3	
	Sertraline	1	
	Benzodiazépine	Prazépam	1
		Oxazépam	14
Alprazolam		1	
	Zopiclone	7	
Thymorégulateur	Divalproate de sodium	2	
	Total	37	

- ▶ 10 patients ont un seul autre psychotrope
- ▶ 9 patients en ont deux
- ▶ 3 patients en ont trois

Descriptif des neuroleptiques prescrits dans l'étude :

- rispéridone : 16 patients (47% des patients de l'étude). La posologie varie entre 0.25 mg et 2 mg par jour.
- halopéridol : 7 patients (20,58%). La posologie varie entre 0.5 mg et 10 mg.
- tiapride : 6 patients. La posologie varie entre 25 mg et 100 mg.

- amisulpride : 1 patient traité par cette molécule à une posologie de 400 mg à l'inclusion et 350 mg à la fin de l'étude.
- olanzapine : 1 patient est à l'inclusion sous 10 mg d'olanzapine, avec un switch réalisé au cours de l'étude vers la clozapine (12.5 mg puis 25mg).
- loxapine : 1 patient traité par ce neuroleptique. La posologie varie entre 30 mg à l'inclusion et 25 mg à la fin de l'étude.
- propériciazine : 1 patient. Posologie de 85 mg.

A l'inclusion, les caractéristiques sociodémographiques et du niveau cognitif sont comparables entre les deux bras de l'étude.

Equilibre de la randomisation :

Caractéristiques Patient	Bras de Traitement		Total N=34 (100%)	p
	A N=17 (100%)	B N=17 (100%)		
Age	85.9 ± 7.4 [74-103]	84.1 ± 6.6 [70-95]	85.0 ± 7.0 [70-103]	0.44°
Sexe				
F	11 (64.7%)	10 (58.8%)	21 (61.8%)	0.72*
M	6 (35.3%)	7 (41.2%)	13 (38.2%)	
Niveau Cognitif, score MMSE				
Moyenne ± ET [min-max]	13.6 ± 5.0 [5-23]	12.6 ± 4.7 [5-20]	13.1 ± 4.8 [5-23]	0.55°
ATCD psychiatriques				
non	7 (41.2%)	12 (70.6%)	19 (55.9%)	0.08*
oui	10 (58.8%)	5 (29.4%)	15 (44.1%)	
NPI-ES				
Moyenne ± ET [min-max]	35.1 ± 22.8 [10-100]	37.4 ± 21.4 [15-84]	36.2 ± 21.8 [10-100]	0.76°
Cohen Mansfield				
Moyenne ± ET [min-max]	52.5 ± 20.1 [30-84]	54.3 ± 17.6 [32-104]	53.4 ± 18.6 [30-104]	0.79°
Qol-Ad^				
Moyenne ± ET [min-max]	21.1 ± 7.1 [11-37]	22.9 ± 6.7 [3-34]	22.0 ± 6.8 [3-37]	0.49°

* Test du Chi2

° Test de Student

^ N=31

6 patients sont sortis prématurément de l'étude : 4 patients dans le groupe musicothérapie, 2 patients dans le groupe contrôle.

Dans le groupe musicothérapie un patient est sorti de l'étude du fait de l'introduction d'un 2ème neuroleptique (ce qui représentait un critère d'exclusion).

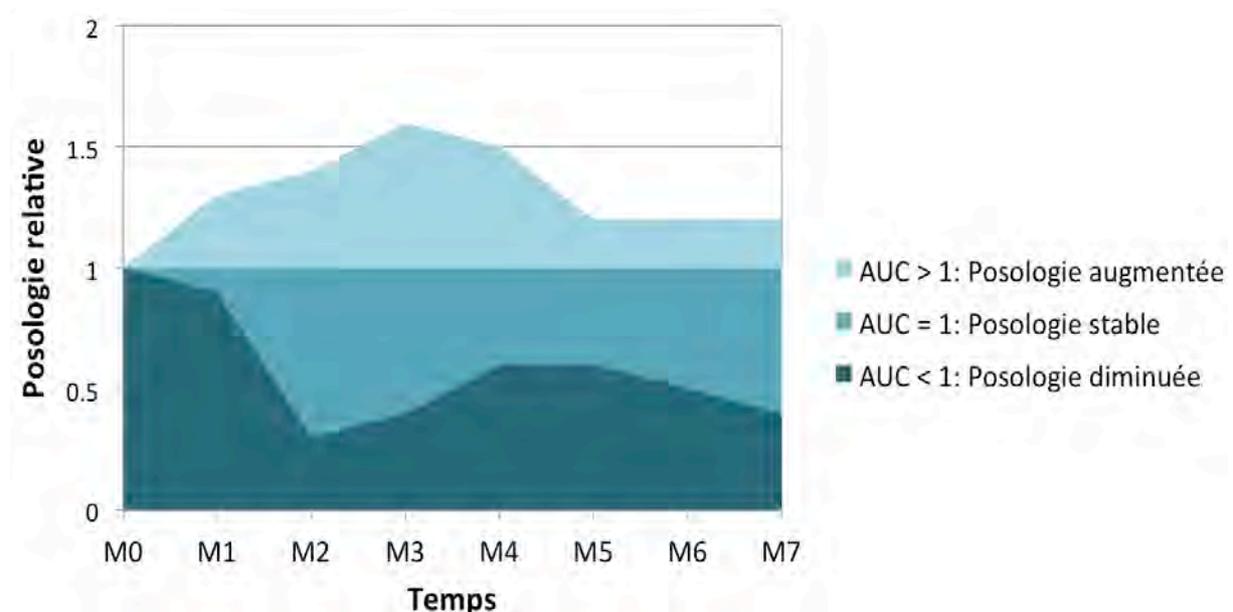
Un patient a refusé de suivre les séances (sortie d'étude après 3 échecs successifs), un patient a été en insuffisance rénale aigue ayant nécessité l'arrêt du traitement et un patient est décédé au cours de l'étude.

Dans le groupe contrôle 2 patients ont refusé les séances.

B. Évolution de la posologie du neuroleptique entre M0-M2 :

L'aire sous la courbe reflète la variation des posologies de neuroleptique au cours du temps. Il s'agit d'une moyenne dans le temps de la posologie relative (rapport de posologie à un temps t / posologie initiale).

De fait, un rapport égal à 1 signifie qu'il n'y a pas eu de modification de posologie du neuroleptique. Un rapport <1 équivaut à une diminution de posologie, un rapport >1 une augmentation de posologie.



Résultats comparatifs M0-M2.

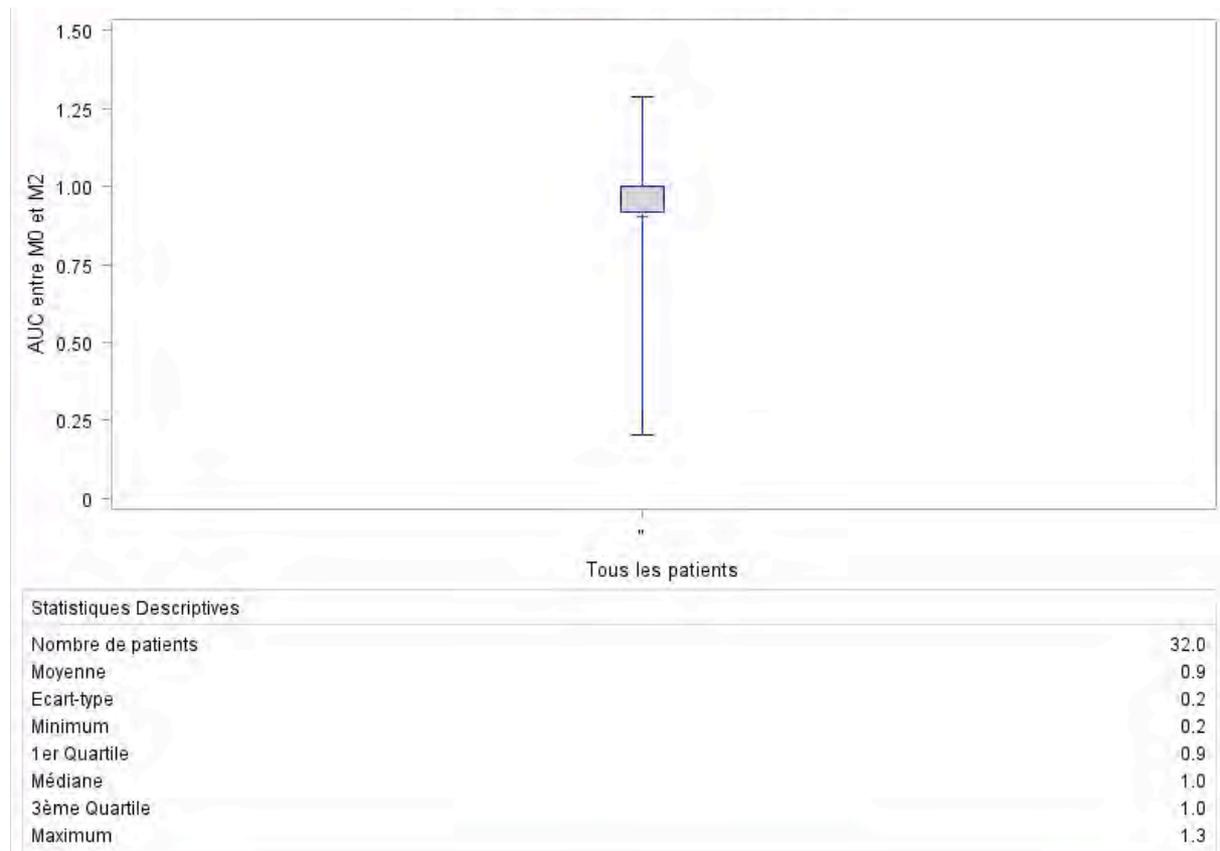
Caractéristiques patients	A	B	Total	N	p
Traitement°	0,9	0,9	0,9	32 (A: 16, B:16)	0,69*
Cohen-Mansfield	-2,7	-11,2	-7	28 (A: 14, B: 14)	0,11*
NPI	-0,5	-16,5	-8,8	29 (A: 14, B:15)	0,007*
Qol-AD	1	-2,5	-0,6	24 (A:13, B:11)	0,19*

* Test de Student

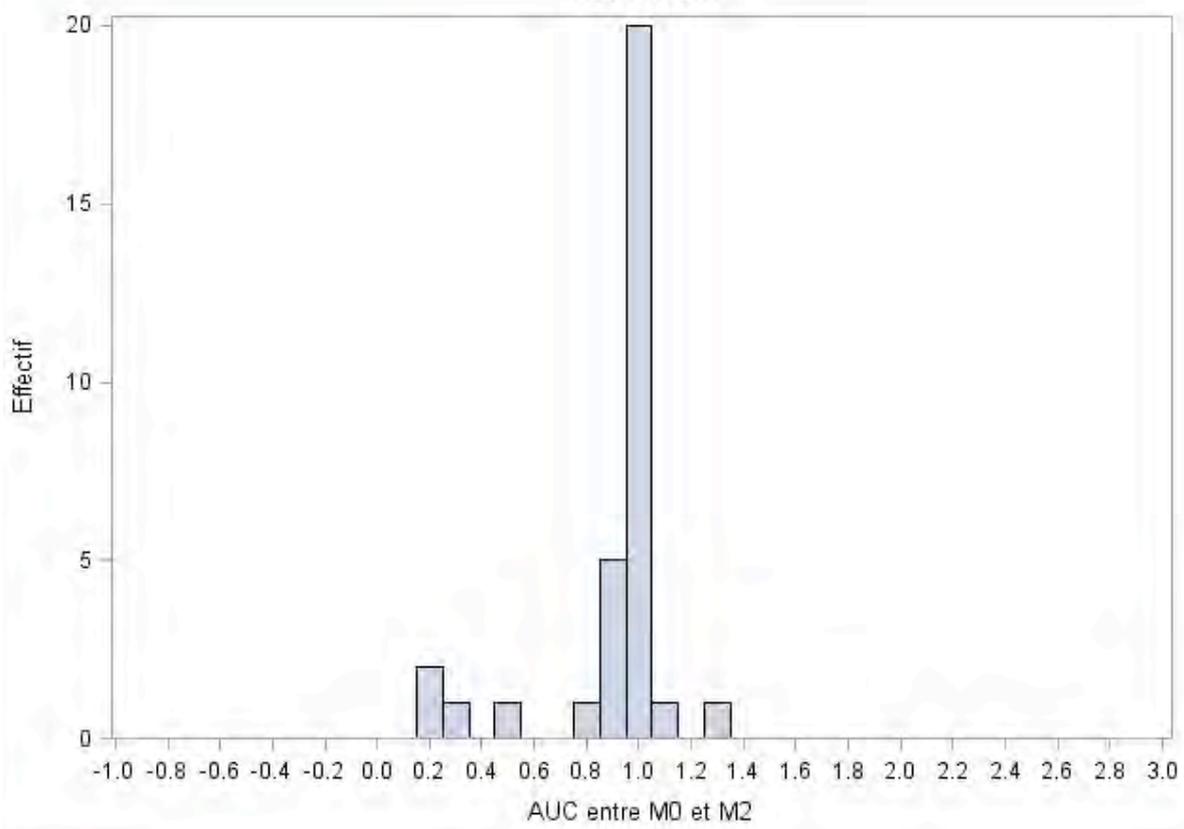
° AUC<1 équivaut à une légère diminution de posologie de neuroleptique entre M0 et M2.

AUC est la somme des Posologies relatives: P(t)/P initiale

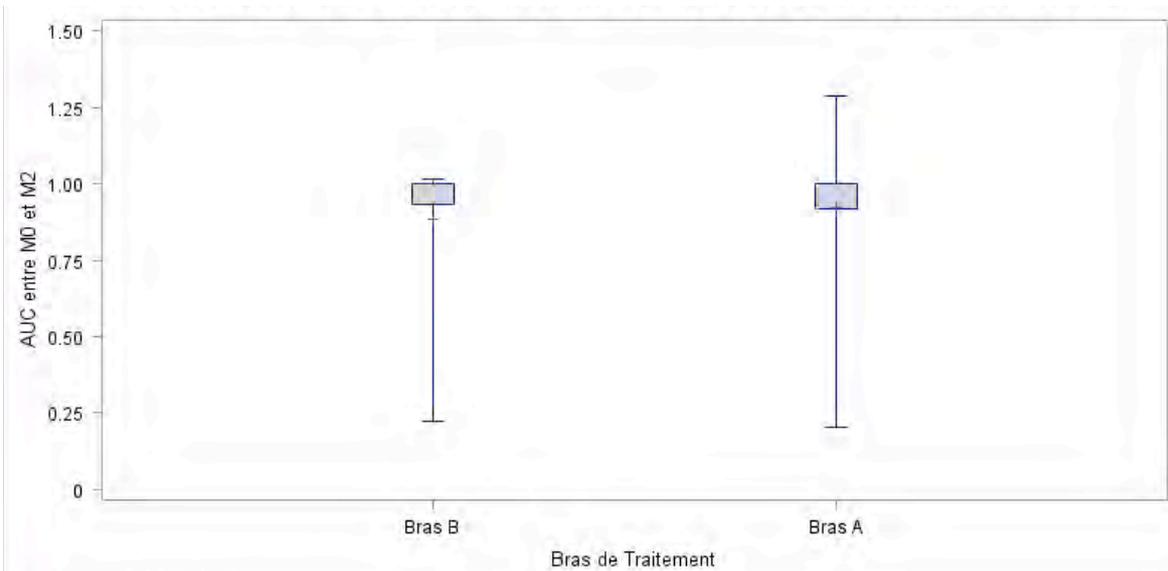
Diminution de posologie du neuroleptique entre M0 et M2 :



CJP – AUC entre M0 et M2 , distribution :



CJP en fonction du groupe de traitement :



Statistiques Descriptives		
Nombre de patients	16.0	16.0
Moyenne	0.9	0.9
Ecart-type	0.2	0.2
Minimum	0.2	0.2
1er Quartile	0.9	0.9
Médiane	1.0	1.0
3ème Quartile	1.0	1.0
Maximum	1.0	1.3

Comparaison des moyennes : Test de Student : $p = 0,69$

Dans le groupe musicothérapie et dans le groupe contrôle, le rapport est égal à 0.9 ce qui équivaut à une très faible diminution du neuroleptique.

On observe donc une tendance à la réduction dans les deux groupes et il n'existe pas de différence significative entre eux (Test de Student, $p=0,69$).

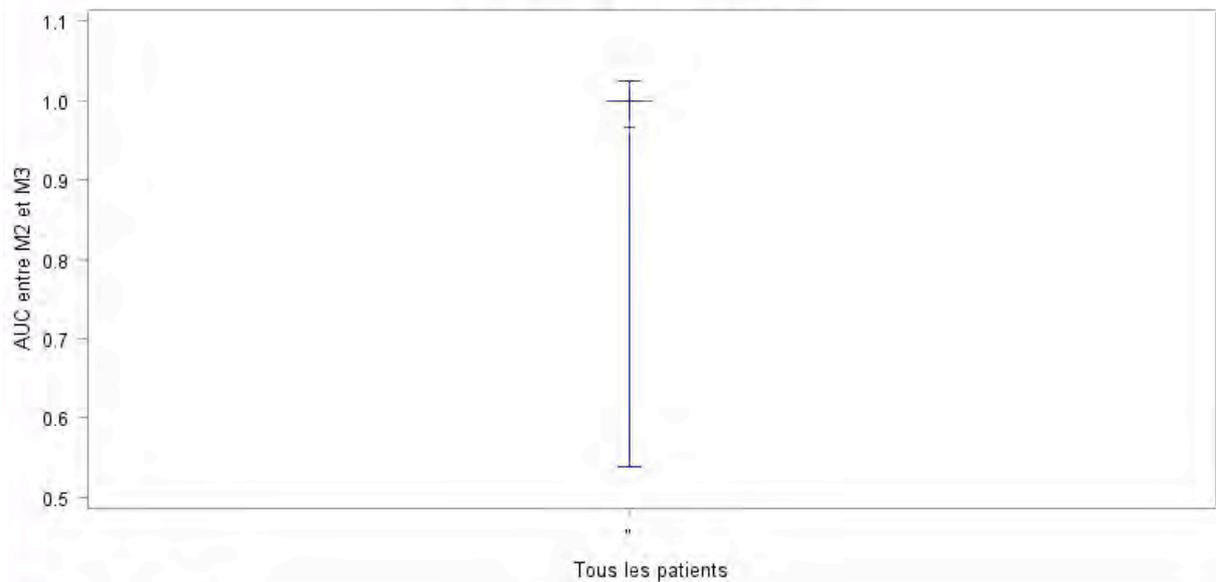
Dans le schéma de distribution, on observe que pour 20 patients il n'y a pas de changement de posologie de neuroleptiques au cours de l'étude car l'aire sous la courbe est comprise en 0.95 et 1.05.

Un patient a une AUC à 0,5 ce qui équivaut à une réduction de moitié du neuroleptique et 2 patients ont une AUC à 0,2.

C. Critères secondaires de jugement :

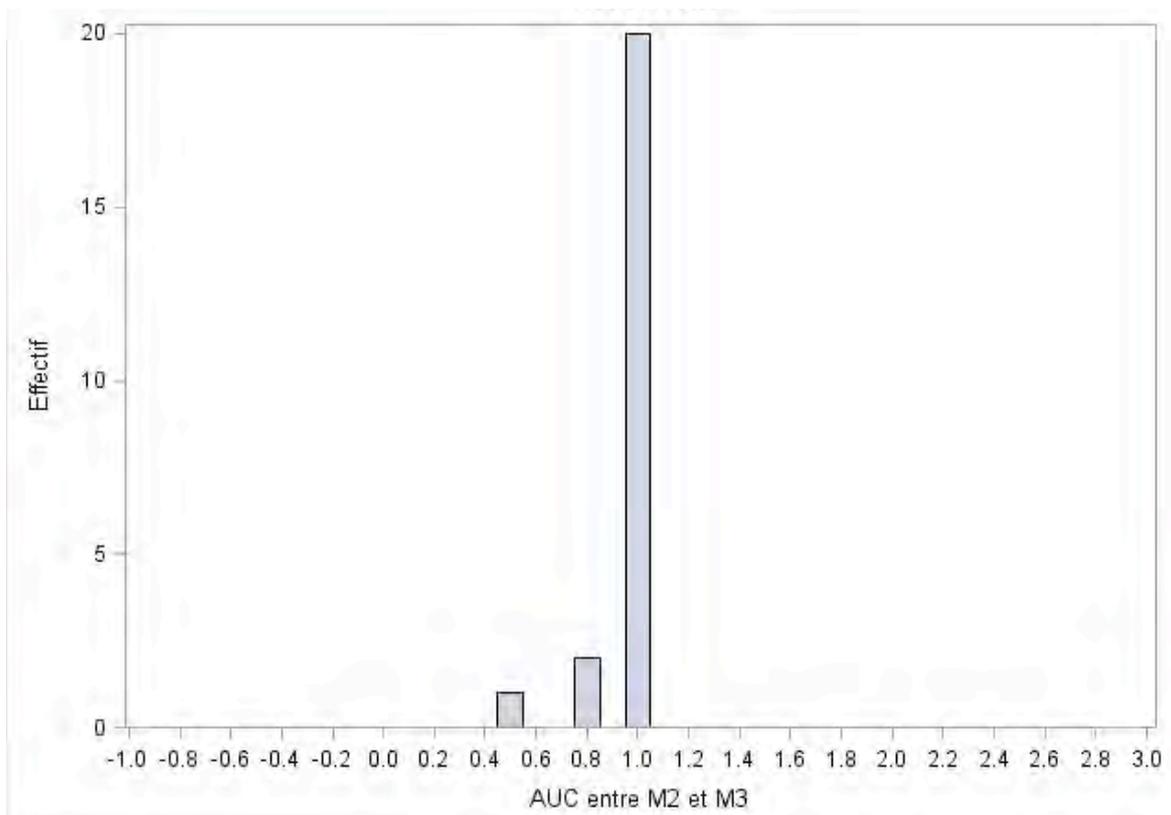
- Permanence de l'effet :

CJS - AUC entre M2 et M3 :

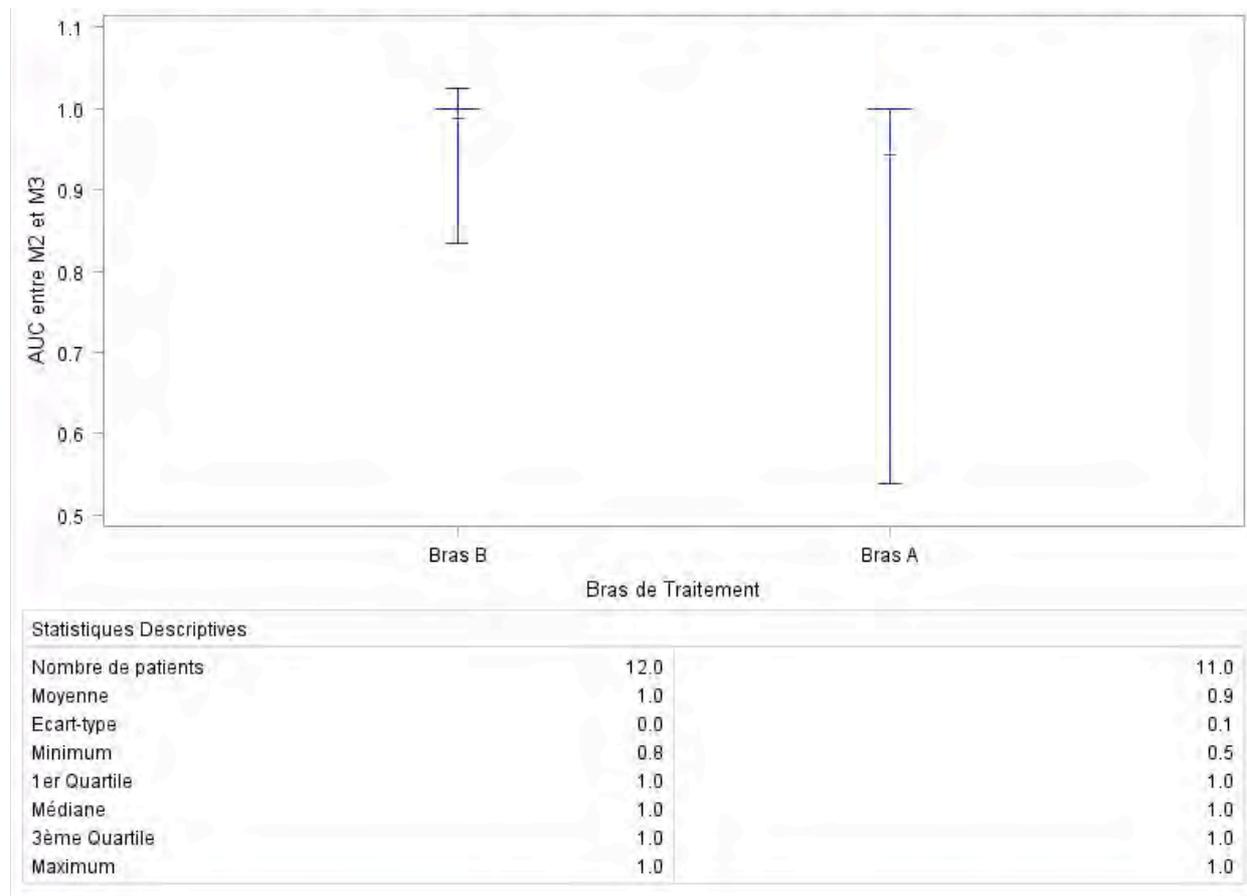


Statistiques Descriptives	
Nombre de patients	23.0
Moyenne	1.0
Ecart-type	0.1
Minimum	0.5
1er Quartile	1.0
Médiane	1.0
3ème Quartile	1.0
Maximum	1.0

CJS - AUC entre M2 et M3 : Distribution



AUC entre M2 et M3 et groupe de traitement :



Comparaison des moyennes : Test de Student : $p = 0,34$

Dans le groupe contrôle, la moyenne est à 1,0 il n'y a donc pas de modification de posologie entre M2 et M3, c'est à dire 4 semaines après l'arrêt de la prise en charge.

Dans le groupe musicothérapie, le rapport est de 0,9 en faveur d'une très légère diminution de posologie 4 semaines après la musicothérapie.

Cependant, il n'y a pas de différence significative concernant la diminution du neuroleptique 4 semaines après l'arrêt du traitement entre le groupe expérimental et le groupe contrôle (Test de Student $p=0,34$).

Résultats comparatifs M2-M3 :

Caractéristiques patients	A	B	Total	N	p
Traitement°	0,9	1	1	23 (A:11, B:12)	0,34*
Cohen-Mansfield	2,7	3,1	2,9	26 (A:12, B:14)	0,94*

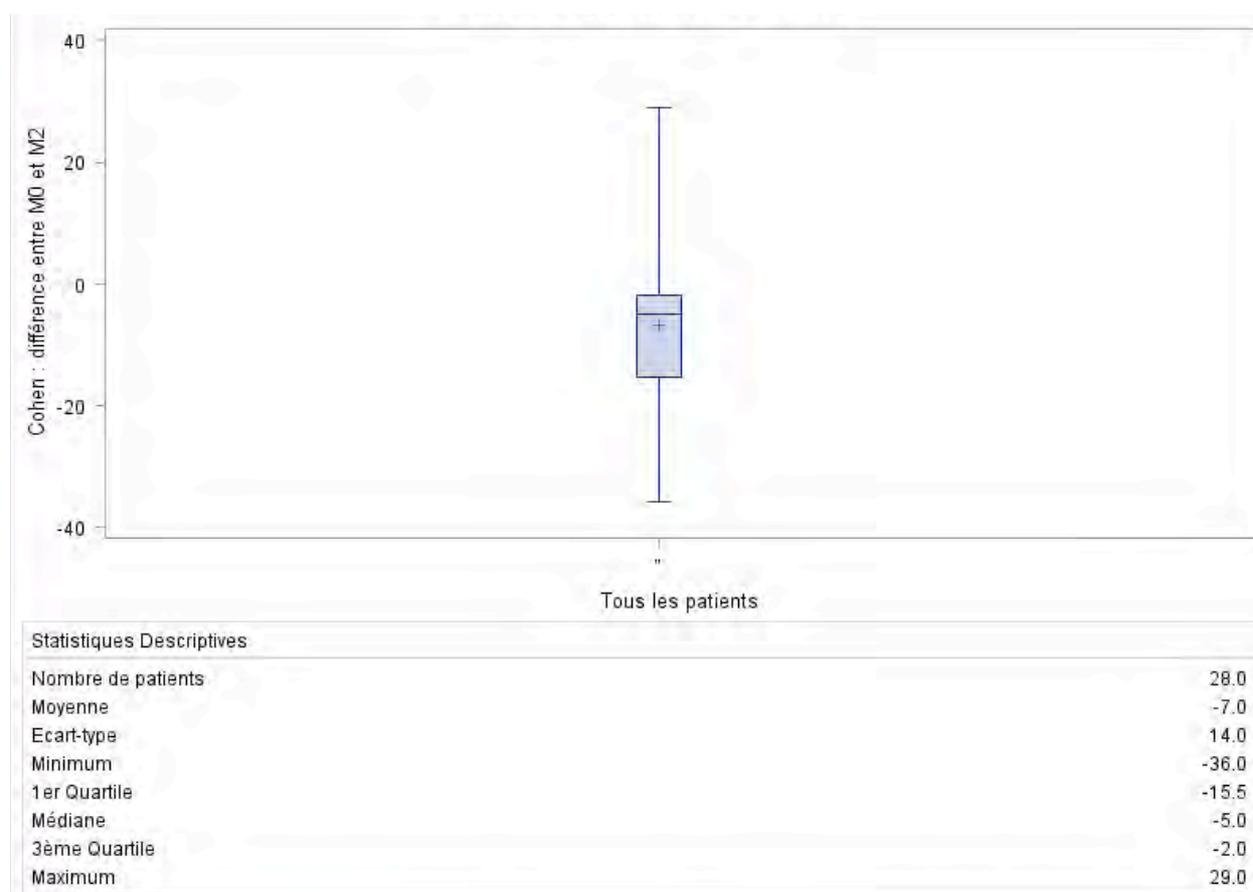
* Test de Student

° AUC<1 équivaut à une diminution de posologie du neuroleptique entre M2 et M3.

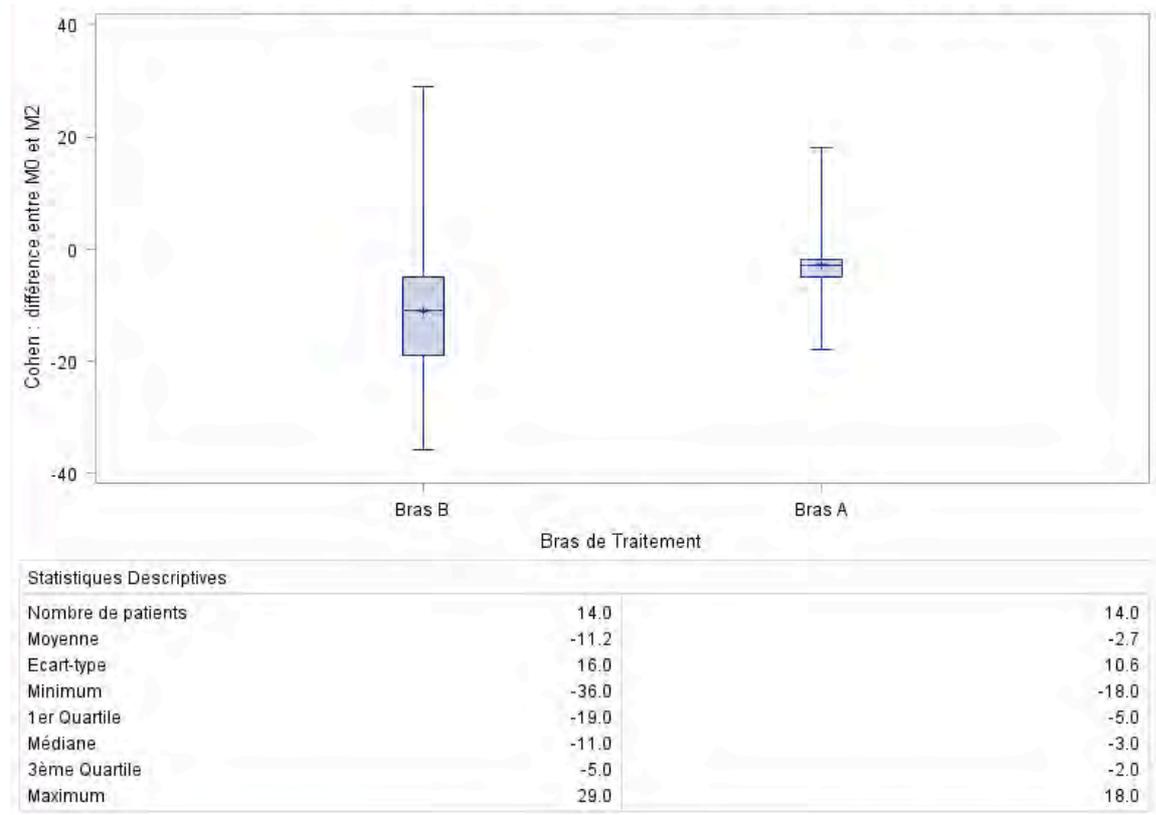
AUC=1 càd en moyenne la posologie du neuroleptique est stable entre M2 et M3.

- Echelle Cohen-Mansfield :

Cohen-Mansfield : différence entre M0 et M2



Cohen-Mansfield : différence entre M0 et M2 et groupe de traitement



Comparaison des moyennes : Test de Student : $p = 0,11$

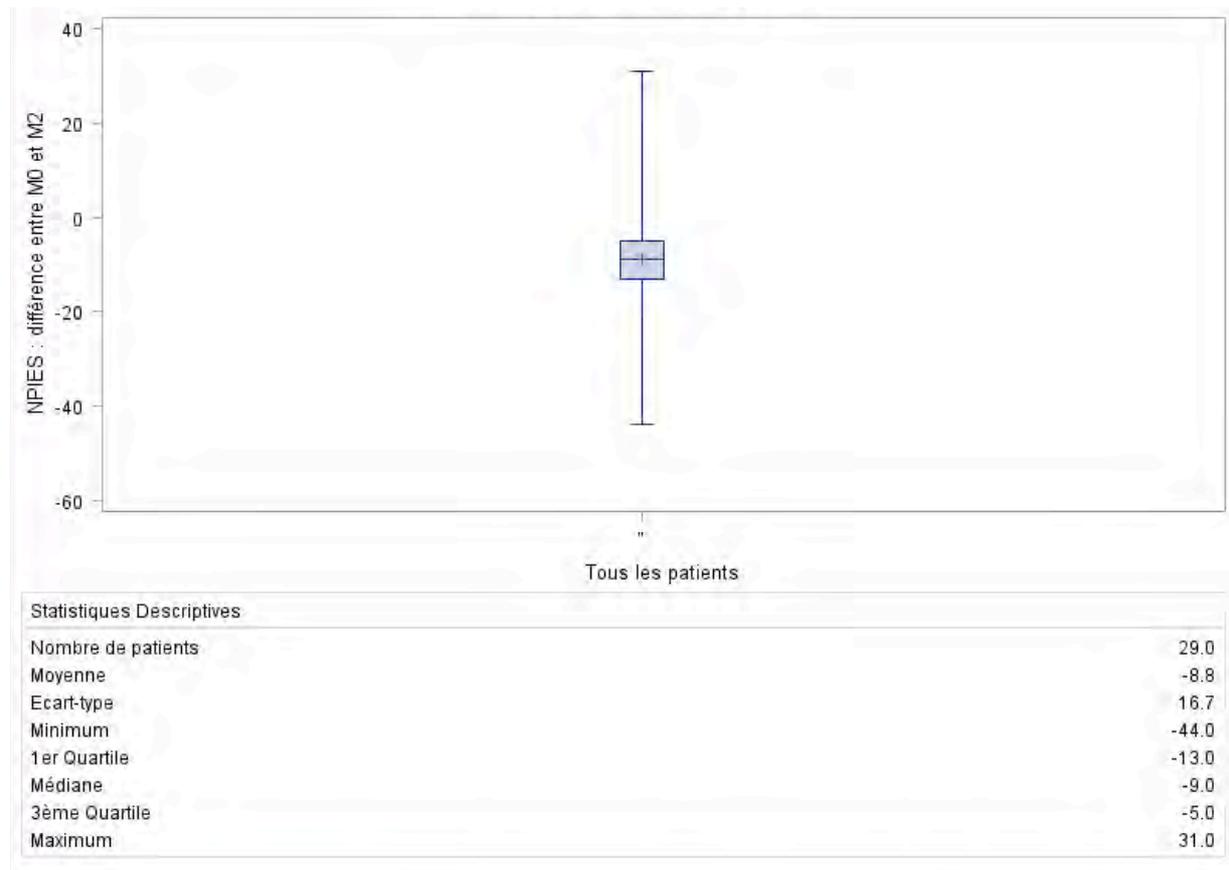
Dans le groupe contrôle, il y a en moyenne une réduction de 11,2 points sur l'échelle Cohen-Mansfield. Dans le groupe musicothérapie, il y a une réduction de 2,7 points en moyenne entre M0 et M2. On observe une réduction plus importante des scores dans le groupe contrôle que dans le groupe expérimental.

Cependant, cette réduction moyenne est faible sur le score total de 203 points et est probablement cliniquement non significative (-11,2 et -2,7/203).

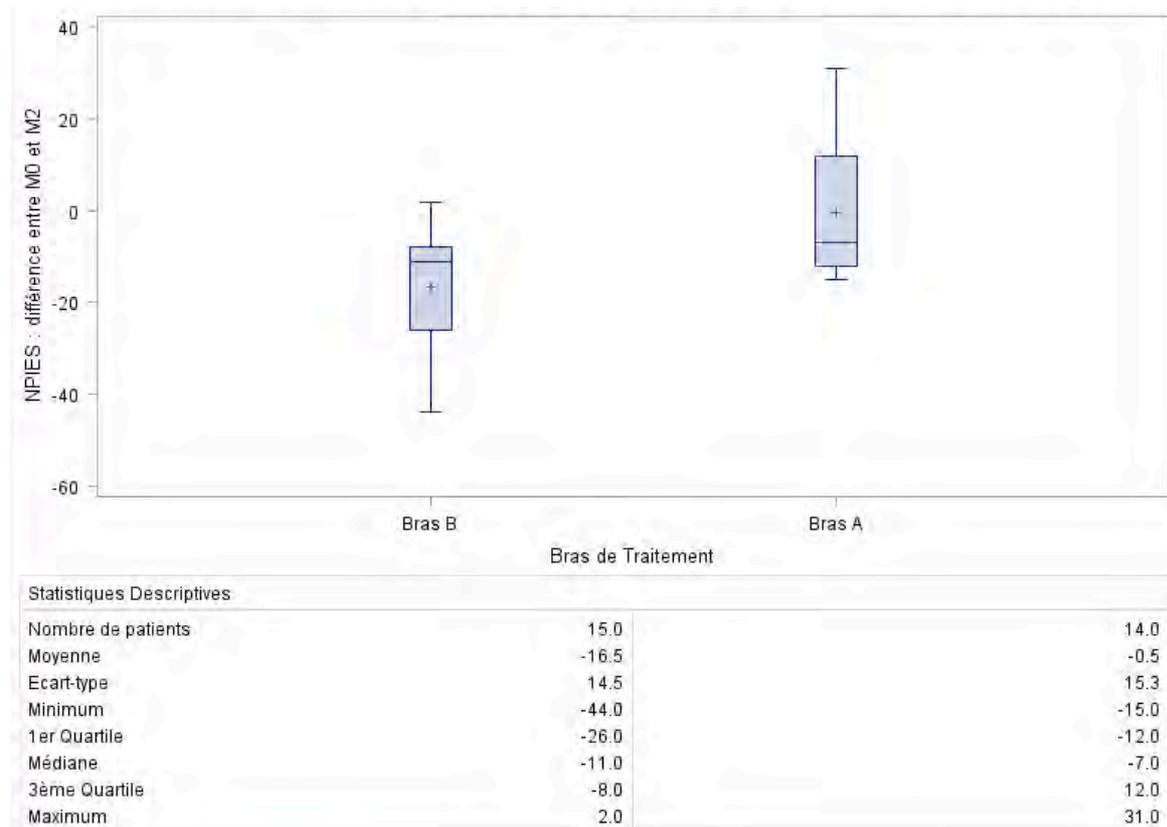
Entre les 2 bras de l'étude il n'y a pas de différence significative en terme d'amélioration des scores à l'échelle Cohen-Mansfield (Test de Student $p=0,11$).

- Echelle NPI :

NPIES : différence entre M0 et M2



NPI-ES : différence entre M0 et M2 – groupe de traitement



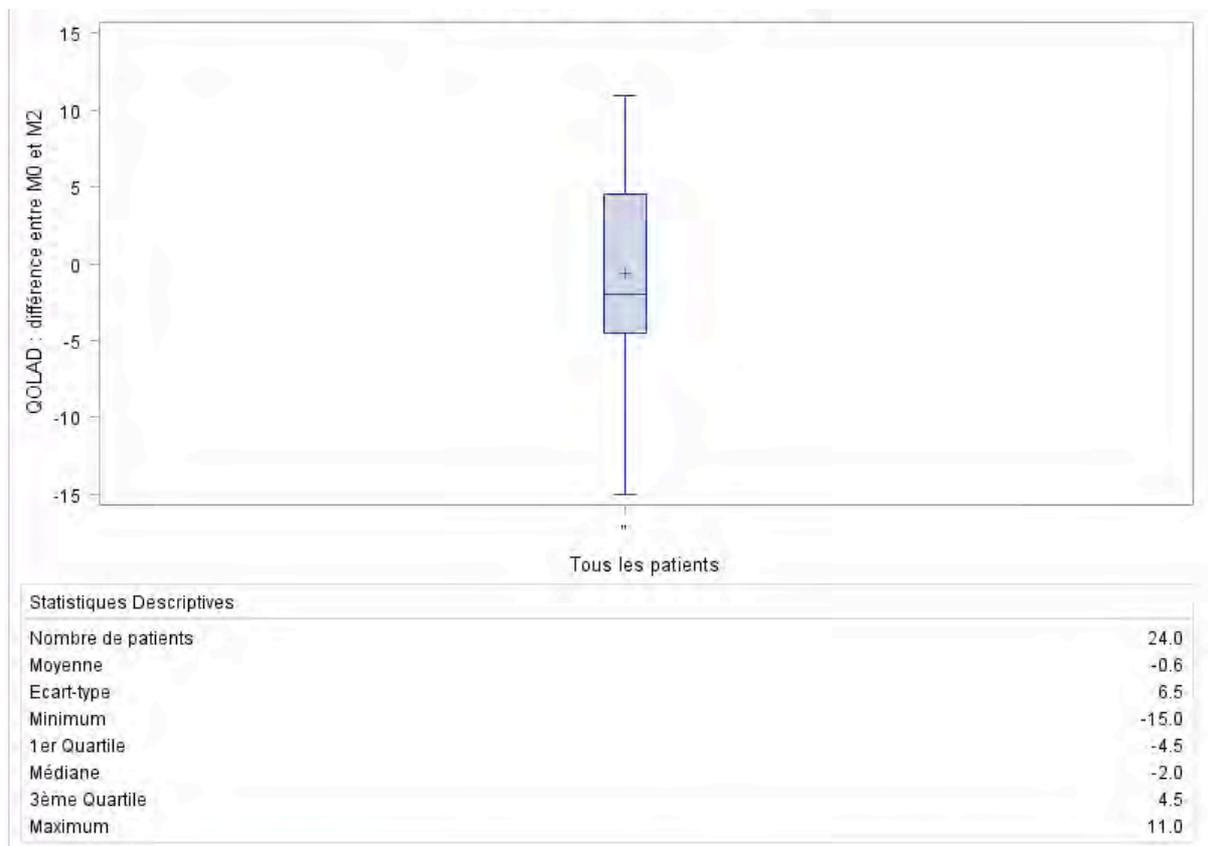
Comparaison des moyennes : Test de Student : $p = 0,007$

Dans le groupe contrôle, il y a en moyenne une réduction de 16,5 points entre M0 et M2.
Dans le groupe expérimental, il y a une réduction de 0,5 points sur l'échelle NPI au cours de l'étude.

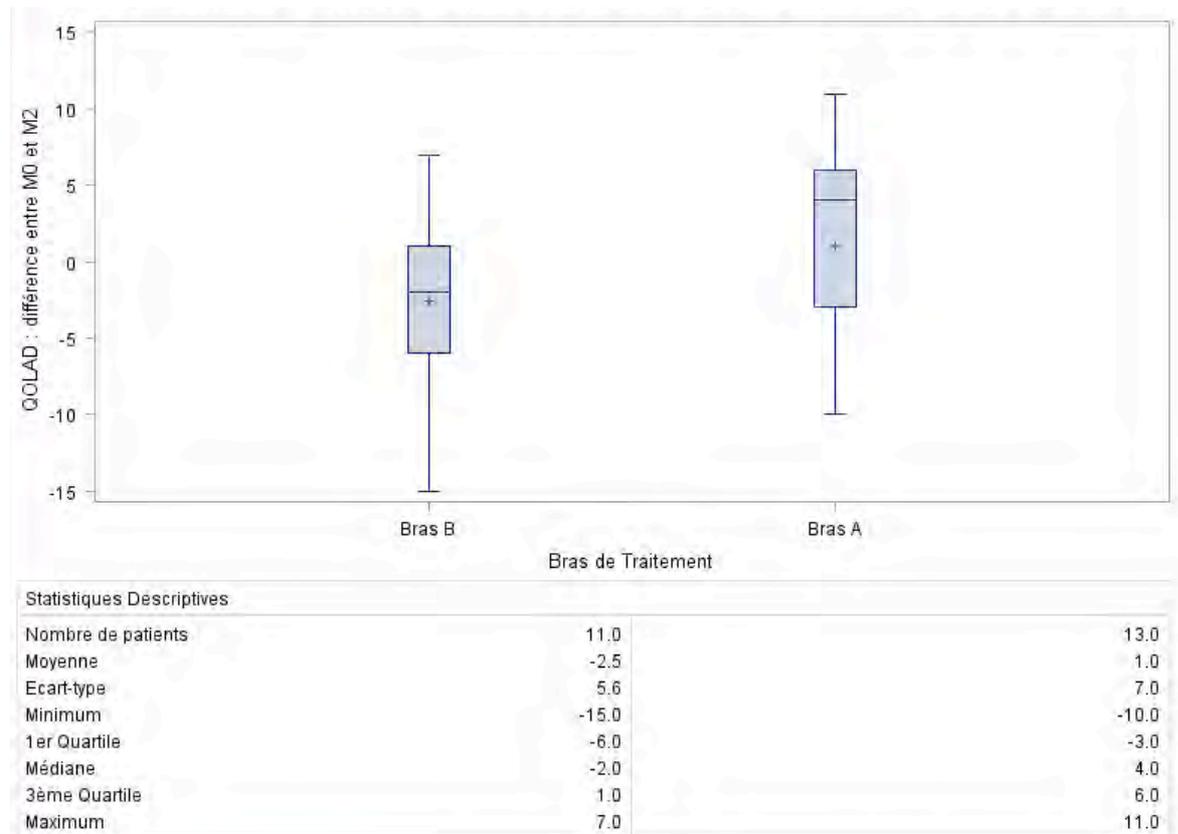
On observe une réduction significative des scores NPI dans le groupe contrôle comparé au groupe musicothérapie (Test de Student, $p=0,007$).

- Echelle de qualité de vie du patient Alzheimer (QoI-AD) :

QOLAD : différence entre M0 et M2



QOLAD : différence entre M0 et M2 – groupe de traitement



Comparaison des moyennes : Test de Student : $p = 0,19$

Dans le groupe contrôle, il y a une réduction moyenne de 2.5 points du score de l'échelle Qol-AD. Dans le groupe musicothérapie il y a une augmentation de 1 point. On observe une tendance à l'amélioration dans le groupe contrôle.

Cependant, on ne trouve pas de différence significative en terme d'amélioration du score à l'échelle Qol-AD entre le bras contrôle et le bras expérimental ($p=0,19$).

- Proportion de patients qui a arrêté le traitement neuroleptique entre les 2 groupes :

Aucun patient n'a arrêté le traitement neuroleptique au cours de l'étude. Néanmoins, pour 3 patients, le traitement neuroleptique n'était plus prescrit en systématique mais en si besoin et en pratique n'était plus donné au patient au cours de l'étude. Les 3 patients étaient dans le groupe musicothérapie.

La proportion de patients ne recevant plus de traitement neuroleptique à la fin de l'étude est de 17% des patients dans le groupe musicothérapie, et 8.8% de l'ensemble des patients.

Le premier patient pour qui on a arrêté le neuroleptique est une femme âgée de 90 ans au moment de l'étude, souffrant d'une maladie d'Alzheimer avec un MMS à l'inclusion à 9/30. Elle était traitée par halopéridol à 1.5 mg à l'inclusion. Le traitement n'est plus prescrit en systématique une semaine après le début des séances de musicothérapie. Au cours de l'étude, il n'y a qu'une seule délivrance de 0.5mg d'halopéridol (le 54^{ème} jour).

L'échelle NPI à l'inclusion est de 21/144 puis est de 29/144 au 1^{er} mois, de 52/144 au 2^{ème} mois et 18/144 au 3^{ème} mois. On note une variation importante de l'échelle entre le 1^{er} et le 2^{ème} mois (+23 points). Il n'y a cependant pas eu de délivrance du neuroleptique plus importante sur cette période.

L'échelle Cohen-Mansfield à l'inclusion est de 75/203 puis de 46/203 au 1^{er} mois, 72/203 au 2^{ème} mois et 55/203 au 3^{ème} mois. Il y a une majoration des symptômes comportementaux entre le 1^{er} et le 2^{ème} mois (+26 points) comme retrouvé dans le NPI puis une amélioration entre le 2^{ème} et le 3^{ème} mois (-17 points).

Le score MMSE à la fin de l'étude est de 6/30.

La deuxième patiente (P1C2) est âgée de 89 ans au moment de l'étude. Le diagnostic à l'origine du syndrome démentiel n'est pas connu. Le score MMSE à l'inclusion était de 13/30. La patiente était traitée par rispéridone 0.25 mg à l'inclusion. Le traitement n'est plus administré en systématique à la patiente à partir du 33^{ème} jour de l'étude et n'est délivré qu'une fois au 41^{ème} jour (0.25mg).

L'échelle NPI à l'inclusion est à 22/144, au 1^{er} mois à 11/144, au 2^{ème} mois à 8/144 et à 7/144 au 3^{ème} mois. On observe une amélioration progressive au cours de l'étude (-15 points entre l'inclusion et le 3^{ème} mois).

L'échelle Cohen-Mansfield à l'inclusion est à 36/203, au 1^{er} mois à 33/203, au 2^{ème} mois à 33/203 et au 3^{ème} mois à 33/203. L'amélioration des scores n'est pas cliniquement significative (- 3 points).

Le score MMSE à la fin de l'étude est de 11/30.

La troisième patiente est âgée de 87 ans au moment de l'étude, le MMSE à l'inclusion est de 5/30. Le type de syndrome démentiel n'est pas connu.

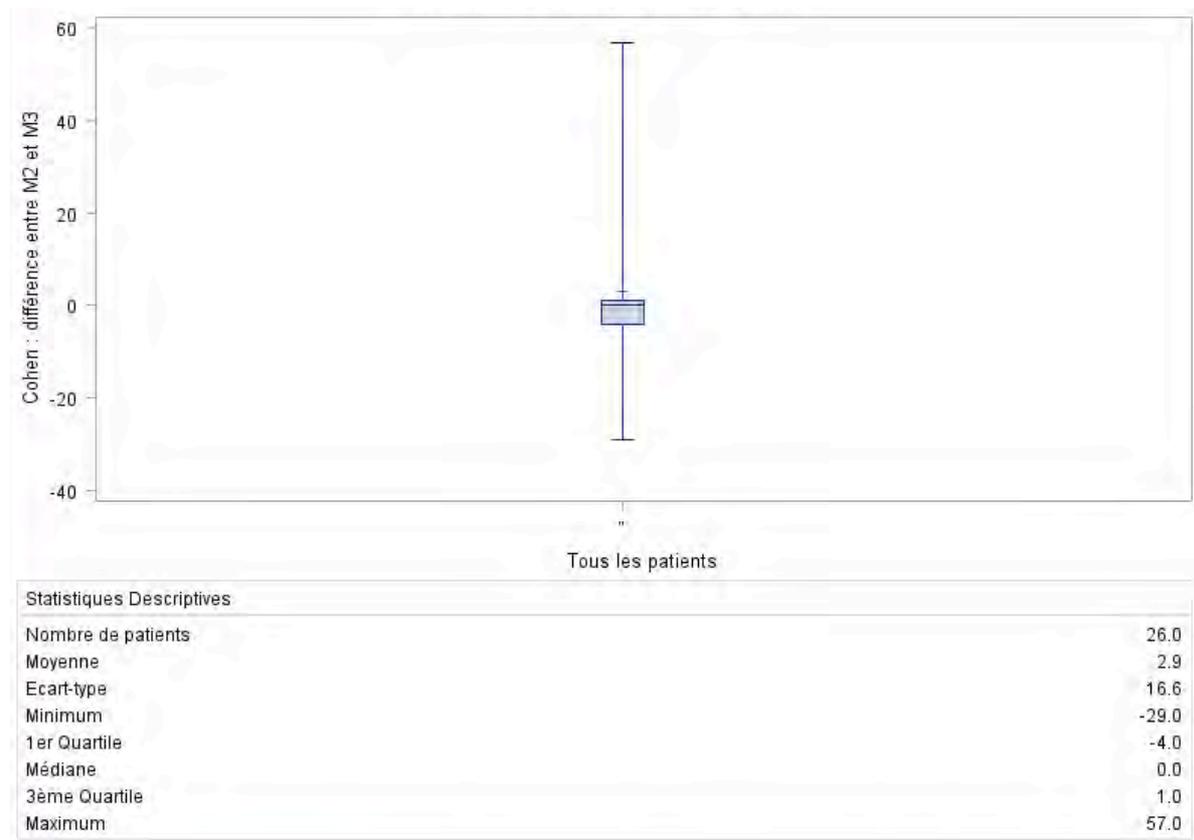
A l'inclusion, la patiente est sous 25 mg de tiapride. Le traitement est donné si la patiente est agitée à partir du 40^{ème} jour de l'étude. En pratique, à partir de cette date, le traitement ne sera plus donné à la patiente.

L'échelle NPI à l'inclusion est de 31/144, puis au 1^{er} mois 20/144, au 2^{ème} mois de 16/144, et au 3^{ème} mois de 16/144. On observe une amélioration progressive au cours de l'étude (-15 points au total).

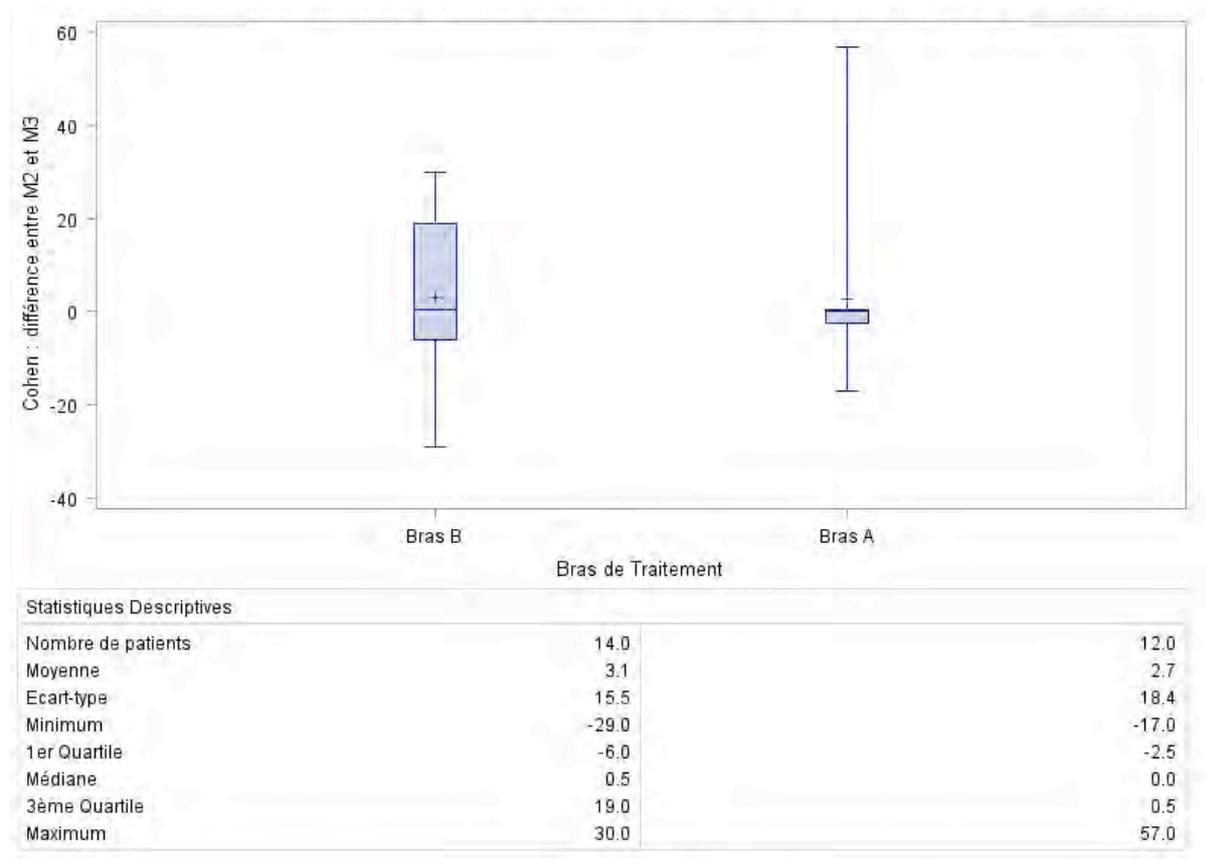
L'échelle Cohen-Mansfield à l'inclusion est de 39/203, puis au 1^{er} mois de 36/203, au 2^{ème} mois de 37/203 et au 3^{ème} mois de 37/203. Les scores restent stables au cours du temps.

- Les scores de l'échelle Cohen-Mansfield 4 semaines après l'arrêt des séances de musicothérapie :

Cohen-Mansfield : différence entre M2 et M3



Cohen-Mansfield : différence entre M2 et M3 – groupe de traitement



Comparaison des moyennes : Test de Student : $p = 0,94$

Dans le groupe contrôle, à 4 semaines de l'arrêt du traitement il y a une majoration de 3,1 points à l'échelle Cohen-Mansfield. Dans le groupe musicothérapie, il y a une majoration moyenne de 2,7 points.

On observe une légère augmentation des scores d'agitation dans les 2 groupes et cette différence n'est pas significative (Test de Student $p=0,94$).

Un patient du groupe musicothérapie a une augmentation du score de 57 points 4 semaines après l'arrêt des séances en faveur d'une recrudescence de l'agitation.

On observe une majoration de 30 points chez un patient du groupe contrôle 4 semaines après l'arrêt des séances.

V. Discussion

Dans cet essai clinique comparatif, randomisé et en simple aveugle, la posologie des neuroleptiques n'a été significativement diminuée dans aucun des deux groupes. Il n'existe bien sûr aucune différence significative en terme de réduction de posologie de neuroleptique dans le groupe expérimental comparé au groupe contrôle. Notre hypothèse de départ n'est pas vérifiée.

Il y a donc une absence de modification de posologie de neuroleptiques dans notre étude quelque soit le groupe.

Dans cette étude, nous observons une amélioration significative des scores à l'échelle NPI dans le groupe contrôle en comparaison avec le groupe expérimental ($p=0,007$). Nous n'observons pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne les scores à l'échelle Cohen-Mansfield.

Nous devons pondérer ces résultats par la prise en compte des limites de notre étude.

Tout d'abord, ces résultats peuvent être expliqués par le probable biais que représente notre groupe contrôle.

En effet, dans notre étude les patients du groupe contrôle bénéficient de séances de prise en charge individuelle régulières (30 minutes 3 fois par semaine) durant lesquelles se déroulent une discussion autour de l'actualité, de photos personnelles.

Cette prise en charge individuelle régulière, peut améliorer la symptomatologie psycho-comportementale.

Il est difficile dans ce type d'essai évaluant une thérapie non pharmacologique de réaliser un groupe contrôle qui ne soit pas interventionnel.

Dans les études antérieures, les auteurs ont choisi différents types de groupe contrôle.

Dans un essai (Vink et al, 2013), les patients participent à des activités générales qui sont le travail manuel, la cuisine, les puzzles ou des jeux de palets. Dans une autre étude (Sung et al, 2006), les auteurs comparent des séances de musique à un groupe contrôle qui bénéficie

des soins classiques. Dans deux études (Groene et al, 1993, Guetin et al, 2009) le groupe contrôle participe à des séances de lecture.

Nous avons choisi de réaliser ce type de groupe contrôle pour être le moins interventionnel possible et maintenir le simple insu.

Dans notre essai, nous ne savons pas si certains patients bénéficient au cours de l'étude d'une autre prise en charge non pharmacologique régulière en institution. Une autre prise en charge concomitante pourrait participer à un effet positif dans l'un des deux groupes de l'étude et entraîner une modification des résultats non imputable à notre prise en charge.

Dans les données recueillies à l'inclusion, il aurait pu être intéressant de connaître la place de la musique dans la vie de nos patients. Nous pouvons supposer que les patients ayant pratiqué un instrument de musique, ayant travaillé dans ce domaine ou passionnés de musique auront des effets bénéfiques plus importants que d'autres patients ayant moins d'intérêt pour la musique.

Nos résultats contrastent avec ceux d'études antérieures qui observent un effet bénéfique de la musicothérapie dans la réduction de l'agitation (Gerdner et al, 2000, Sung et al, 2006), mais sont concordants avec d'autres études qui ne trouvent pas d'amélioration significative (Vink et al, 2013).

Un essai (Vink et al, 2013) étudie l'effet de la musicothérapie de groupe comparé aux activités récréatives dans la réduction de l'agitation chez des patients souffrant de syndrome démentiel.

Les auteurs observent une réduction de l'agitation entre le début de l'intervention et 4h après les séances, mais pas de façon significative entre les deux groupes ($P=0,09$).

Après ajustement avec une échelle de démence (Global Deterioration Scale), la différence entre les 2 groupes est atténuée ($p=0,222$), ce qui suggère que la réduction de l'agitation est due aux stades moins sévères de démence chez les patients suivant la musicothérapie.

Ces conclusions nous ramènent à notre étude et au large éventail du stade d'altération cognitive que nous avons inclus dans l'étude.

En effet, nous avons inclus des patients ayant un MMS entre 5 et 20 (avec une exception à 23), allant donc d'un syndrome démentiel léger (un patient avec MMS à 23) à un syndrome démentiel sévère (MMS à 5).

Dans plusieurs études (Guetin et al, 2009, Vink et al, 2013, Ragneskog et al, 2001), les effets bénéfiques de la musicothérapie sont observés à des stades légers à modérés de démence.

Un essai (Ragneskog et al, 2001) fait l'analyse de séances filmées de musicothérapie individuelle par identification des mouvements des muscles de la face (Facial Action Coding System) et du comportement. Dans l'analyse, on trouve une amélioration du comportement et des expressions faciales chez 2 patients sur 4 mais pas d'amélioration chez les 2 patients souffrant d'un syndrome démentiel sévère qui réagissent moins à la musique.

Dans ce contexte, nous aurions pu faire une analyse de sensibilité avec un sous-groupe de patients présentant un syndrome démentiel moins sévère (MMS réduit entre 10 et 23). Néanmoins, notre faible effectif ne nous permettait pas de réaliser cette analyse de sensibilité.

Dans notre étude, malgré l'altération cognitive importante (MMS à 13 en moyenne), nous avons prouvé la faisabilité des séances de musicothérapie sur cette population.

Nous avons réalisé une étude expérimentale, randomisée, en simple insu, comparant l'impact de la musicothérapie à un groupe contrôle. Il est important de poursuivre par la discussion de nos choix méthodologiques.

Dans notre étude, nous avons utilisé une méthode de musicothérapie standardisée, facilement applicable en institution, créée par le CHRU de Montpellier et la société Music Care[®]. Le choix de cette méthode standardisée permet une généralisation de cette technique si elle apparaît efficace, et permet d'avoir des séances de musicothérapie semblables et donc comparables entre les différents centres d'étude.

Ce programme a aussi l'avantage de pouvoir s'adapter aux goûts du patient selon l'hypothèse que ces séances personnalisées sont plus efficaces sur l'agitation que des séances « classiques » (Gerdner et al, 2000).

La randomisation est centralisée, les listes de randomisation réalisées par un logiciel spécifique du CIC du CHU de Toulouse et les formulaires de randomisation sont envoyés par mail sur une boîte mail personnalisée au thérapeute de chaque centre.

Notre étude est menée en simple aveugle, seuls le patient et le thérapeute en charge des séances sont au courant du type de séances réalisées.

Les séances individuelles expérimentales et contrôles sont réalisées dans une même pièce, ce qui permet d'éviter la levée d'aveugle pour les autres soignants de la structure.

Le médecin investigateur de la structure en charge de l'évaluation thérapeutique est en aveugle du bras de traitement.

Cependant, il était possible pendant l'étude que les patients, du fait de leurs troubles cognitifs révèlent la condition du traitement à l'équipe et lèvent l'aveugle, par oubli des consignes. Nous avons pris en compte ce risque et demandé aux médecins investigateurs s'il y avait eu connaissance du groupe de randomisation. Il n'y a pas eu de levée d'aveugle à notre connaissance au cours de notre étude dans les différents centres.

Nous avons choisi comme critère principal de jugement la réduction de posologie du traitement neuroleptique. Ce critère est original et découle de l'hypothèse selon laquelle la musicothérapie permettrait de diminuer les symptômes psycho-comportementaux et donc permettrait aux médecins de diminuer la posologie du traitement neuroleptique voir de l'arrêter. Cette variable est facilement quantifiable.

Nous avons utilisé des échelles d'évaluation comportementales standardisées, validées pour mesurer les symptômes psycho-comportementaux (NPI, Cohen-Mansfield). Ces échelles sont souvent utilisées dans d'autres études sur ce thème et permettent une comparaison avec les études précédentes.

A l'inclusion, nos deux groupes sont comparables en terme de données sociodémographiques et de niveau cognitif.

Il aurait pu exister une hétérogénéité de la population car nous avons inclus des patients en EHPAD et en USLD. Les patients en USLD ont souvent des troubles cognitifs plus sévères ainsi que des troubles du comportement plus difficiles à traiter.

D'autres limites de notre étude sont à souligner.

Le faible échantillon de notre essai (n=34) limite l'utilisation et la généralisation des résultats. Une étude à plus grande échelle utilisant la même méthodologie et le même programme de musicothérapie devrait être menée pour confirmer ces résultats.

Une autre limite est la courte durée de la séquence de traitement (8 semaines). Cependant, un des objectifs secondaires de l'étude est d'évaluer la faisabilité de la procédure et d'aboutir à des études avec une population importante et une durée d'étude et de suivi plus longue. Nous donnons une indication plutôt positive sur la faisabilité de la technique étudiée.

Concernant l'échantillon de patients, dans notre étude 44,1% des patients ont au moins un antécédent psychiatrique. Dans l'étude REHPA (Rolland et al, 2009), ces données diffèrent. Les auteurs rapportent 28,2% de troubles psychiatriques chez les 4896 patients institutionnalisés. Il est possible que dans notre échantillon les troubles étiquetés comme des antécédents psychiatriques soient en fait des symptômes annonciateurs d'une MND.

Dans notre étude 64,7% des patients ont été traités au cours de notre évaluation par au moins un traitement psychotrope autre qu'un neuroleptique. Dans l'étude PLEIAD (Rolland et al, 2012) menée dans 300 EHPAD de France, l'utilisation de ces traitements est moins importante. Près de 43% des patients sont traités par au moins un antidépresseur, 29% par un hypnotique, 36% par un anxiolytique.

Dans notre étude, nous avons inclus des patients présentant une démence de type Alzheimer ou syndromes apparentés. Il existe un manque de précision de ce critère d'inclusion « syndromes apparentés » quant au type de syndrome démentiel dont sont atteints nos patients inclus dans l'étude.

Dans notre étude, nous n'avons pas toujours connaissance du type de syndrome démentiel dont souffrent les patients. Ces différences syndromiques devraient pourtant être prises en compte dans les évaluations.

Nous avons réalisé l'étude dans plusieurs centres. Certains centres pourraient avoir participé plus activement à l'étude et avoir respecté plus rigoureusement le calendrier des évaluations comportementales, des visites intermédiaires. Ces visites intermédiaires avaient pour but de permettre aux médecins de s'interroger sur le traitement en cours du patient, de l'adapter en fonction des échelles comportementales réalisées à intervalles réguliers et de modifier les posologies de neuroleptique.

On peut donc imaginer une hétérogénéité des résultats en fonction des centres de l'étude.

Dans le contexte actuel, il existe probablement aussi des réticences et inquiétudes de la part des équipes soignantes à arrêter complètement les traitements neuroleptiques chez ces patients présentant des troubles du comportement. En institution, ces patients peuvent représenter une charge de travail importante. Les symptômes psycho-comportementaux sont souvent difficiles à traiter et le manque de temps et de personnel rend difficile l'accès aux thérapies non pharmacologiques.

Notre étude ne retrouve pas de réduction significative de posologie de neuroleptique ni d'amélioration significative du comportement du fait de la musicothérapie chez les patients présentant des troubles du comportement perturbateurs dans un contexte de syndrome démentiel.

Cependant, une étude à plus grande échelle devrait être menée pour confirmer ou non ses résultats. Nous avons mené une étude expérimentale, randomisée, en simple aveugle et nous avons utilisé un programme de musicothérapie standardisé facilement applicable en institution. Notre étude a montré sa faisabilité et sa reproductibilité. Notre travail doit être complété par d'autres études.

Ces mesures non pharmacologiques pourraient avoir un apport majeur dans l'amélioration des symptômes psycho-comportementaux et il est important de pouvoir continuer les recherches dans ce domaine car elles sont bien tolérées et représentent un des axes essentiels d'amélioration de la qualité de vie des patients souffrant de MND.

VI. Conclusion générale :

Nous avons fait l'hypothèse que des séances de musicothérapie réceptive répétées (3 fois par semaine pendant 8 semaines) pourraient avoir un effet bénéfique sur les patients présentant une MA ou syndromes apparentés avec comportements perturbateurs en diminuant l'intensité des comportements d'opposition et d'agressivité et en permettant une diminution du traitement neuroleptique à moyen voire à long terme.

Dans notre étude, nous n'observons pas d'impact significatif de la musicothérapie sur la prescription de neuroleptique chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou syndromes apparentés. Nous n'observons pas non plus d'effet notable de la musicothérapie sur les symptômes psycho-comportementaux en comparaison avec le groupe contrôle.

Nous devons pondérer nos conclusions par la considération de certaines limites de notre étude pouvant interférer avec les résultats.

Dans le groupe contrôle de notre étude, les patients ont bénéficié de séances individuelles de discussion avec un thérapeute autour de sujets d'actualité ou de photos personnelles. Cette prise en charge régulière, peut améliorer les symptômes psycho-comportementaux du fait de l'attention individuelle portée au patient. Notre groupe contrôle peut donc être considéré comme un groupe thérapeutique et entraîner une amélioration du comportement, sans que l'apport de la musicothérapie soit nécessaire.

Dans l'étude, nous avons observé une amélioration significative des scores à l'échelle NPI dans le groupe contrôle comparé au groupe expérimental ($p=0,007$).

Nous avons inclus des patients avec des altérations cognitives sévères. A ce stade de démence, on peut supposer que les effets bénéfiques de la musicothérapie sont moindres et apportent peu d'amélioration clinique. Il serait intéressant de pouvoir étudier l'impact de la musicothérapie sur les syndromes démentiels à un stade léger à modéré.

Notre étude est limitée par le faible échantillon de patients inclus ce qui limite la portée des résultats et leur impact en pratique clinique.

Des études antérieures ont observé un effet bénéfique de la musicothérapie dans la réduction de l'agitation mais le niveau de preuve est insuffisant pour la majorité des essais. A l'heure actuelle, peu d'études sont comparables méthodologiquement entre elles et ne permettent pas d'obtenir une tendance commune et la généralisation des données dans ce domaine.

L'enjeu d'évaluer l'impact de cette technique est majeur sur notre population d'étude par l'apport considérable qu'elle pourrait apporter en permettant de limiter l'usage des psychotropes et notamment des neuroleptiques.

Cette technique est facilement applicable aux patients atteints de syndrome démentiels, utilisable et reproductible en institution.

Dans notre essai nous n'observons pas d'effet significatif de la musicothérapie mais nous avons montré la faisabilité et la reproductibilité de notre étude. De fait, des études ultérieures à plus grande échelle doivent venir compléter les résultats de notre recherche.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

10.09.15 E. SERFANO

Vu le président
Le thésard le 8/09/2015

L. Schmitt

Professeur Laurent SCHMITT
Professeur des Universités
SERVICE UNIVERSITAIRE DE PSYCHIATRIE
ET PSYCHOLOGIE MÉDICALE
CHU TOULOUSE - 330, avenue de Grande-Bretagne
TSA 70034 - 31059 TOULOUSE CEDEX 9
N° FINESS : 31 002 507 7 - N° RPPS : 1000365R015

Références: (124 références)

- Aalten, Pauline, De Vugt, Marjolein E, Niek Jaspers, Jaspers Jolles, et Frans R. J. Verhey.** « The Course of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia. Part I: Findings from the Two-year Longitudinal Maasbed Study. » *International Journal of Geriatric Psychiatry* 20, n° 6 (1 juin 2005): 523-30.
- Arbus, Christophe, Virginie Gardette, Eric Bui, Christelle Cantet, Sandrine Andrieu, Fati Nourhashémi, Laurent Schmitt, et Bruno Vellas.** « Antidepressant use in Alzheimer's disease patients: results of the REAL.FR cohort. » *International Psychogeriatrics* 22, n° 01 (février 2010): 120-28.
- Ashida, S.** « The Effect of Reminiscence Music Therapy Sessions on Changes in Depressive Symptoms in Elderly Persons with Dementia. » *Journal of Music Therapy* 37, n° 3 (2000): 170-82.
- Ayotte, Julie, Isabelle Peretz, Isabelle Rousseau, Céline Bard, et Michel Bojanowski.** « Patterns of Music Agnosia Associated with Middle Cerebral Artery Infarcts. » *Brain* 123, n° 9 (1 septembre 2000): 1926-38.
- Baird, Ameer, et Séverine Samson.** « Memory for Music in Alzheimer's Disease: Unforgettable? » *Neuropsychology Review* 19, n° 1 (mars 2009): 85-101.
- Ballard, Clive, Marisa Margallo-Lana, Edmund Juszczak, Simon Douglas, Alan Swann, Alan Thomas, John O'Brien, et al.** « Quetiapine and Rivastigmine and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease: Randomised Double Blind Placebo Controlled Trial. » *BMJ (Clinical Research Ed.)* 330, n° 7496 (16 avril 2005): 874.
- Ballard, Clive, Alan Thomas, Stephen Gerry, Ly-Mee Yu, Dag Aarsland, Claire Merritt, Anne Corbett, et al.** « A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Withdrawal Trial Comparing Memantine and Antipsychotics for the Long-Term Treatment of Function and Neuropsychiatric Symptoms in People with Alzheimer's Disease (MAIN-AD). » *Journal of the American Medical Association* 313, n° 4 (avril 2015): 316-22.
- Benoit, M., P. H. Robert, P. Staccini, P. Brocker, O. Guerin, L. Lechowski, B. Vellas, et REAL.FR Group.** « One-Year Longitudinal Evaluation of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. The REAL.FR Study. » *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 9, n° 2 (2005): 95-99.
- Biley, F. C.** « Music as Therapy: A Brief History. » *Complementary Therapies in Nursing & Midwifery* 5, n° 5 (octobre 1999): 140-43.

- Borson, S., J. M. Scanlan, K. Doane, et S. Gray.** « Antidepressant Prescribing in Nursing Homes: Is There a Place for Tricyclics? » *International Journal of Geriatric Psychiatry* 17, n° 12 (décembre 2002): 1140-45.
- Boso, Marianna, Pierluigi Politi, Francesco Barale, et Emanuele Enzo.** « Neurophysiology and Neurobiology of the Musical Experience. » *Functional Neurology* 21, n° 4 (décembre 2006): 187-91.
- Boutron, Isabelle, David Moher, Douglas G. Altman, Kenneth F. Schulz, Philippe Ravaud, et CONSORT Group.** « Extending the CONSORT Statement to Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatment: Explanation and Elaboration. » *Annals of Internal Medicine* 148, n° 4 (19 février 2008): 295-309.
- Bradt, Joke, Noah Potvin, Amy Kesslick, Minjung Shim, Donna Radl, Emily Schriver, Edward J. Gracely, et Lydia T. Komarnicky-Kocher.** « The Impact of Music Therapy versus Music Medicine on Psychological Outcomes and Pain in Cancer Patients: A Mixed Methods Study. » *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 17 octobre 2014.
- Brody, Henry, Michael H. Connors, Jing Xu, Michael Woodward, et David Ames.** « The Course of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia: A 3-Year Longitudinal Study. » *Journal of the American Medical Directors Association* 16, n° 5 (mai 2015): 380-87.
- Brotons, M., et S. M. Koger.** « The Impact of Music Therapy on Language Functioning in Dementia. » *Journal of Music Therapy* 37, n° 3 (2000): 183-95.
- Buhr, Gwendolen T., et Heidi K. White.** « Difficult Behaviors in Long-Term Care Patients with Dementia. » *Journal of the American Medical Directors Association* 8, n° 3 Suppl 2 (mars 2007): 101-13.
- Capezuti, E., N. E. Strumpf, L. K. Evans, J. A. Grisso, et G. Maislin.** « The Relationship between Physical Restraint Removal and Falls and Injuries among Nursing Home Residents. » *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 53, n° 1 (janvier 1998): 47-52.
- Casby, J. A., et M. B. Holm.** « The Effect of Music on Repetitive Disruptive Vocalizations of Persons with Dementia. » *The American Journal of Occupational Therapy: Official Publication of the American Occupational Therapy Association* 48, n° 10 (octobre 1994): 883-89.
- Cassileth, Barrie R., Andrew J. Vickers, et Lucanne A. Magill.** « Music Therapy for Mood Disturbance during Hospitalization for Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Controlled Trial. » *Cancer* 98, n° 12 (15 décembre 2003): 2723-29.
- Chen, Rue-Chuan, Chien-Liang Liu, Ming-Hsien Lin, Li-Ning Peng, Liang-Yu Chen, Li-Kuo Liu, et Liang-Kung Chen.** « Non-pharmacological Treatment Reducing Not Only Behavioral

Symptoms, but Also Psychotic Symptoms of Older Adults with Dementia: A Prospective Cohort Study in Taiwan. » *Geriatrics & Gerontology International* 14, n° 2 (1 avril 2014): 440-46.

Chlan, L. « Effectiveness of a Music Therapy Intervention on Relaxation and Anxiety for Patients Receiving Ventilatory Assistance. » *Heart & Lung: The Journal of Critical Care* 27, n° 3 (juin 1998): 169-76.

Clark, M. E., A. W. Lipe, et M. Bilbrey. « Use of Music to Decrease Aggressive Behaviors in People with Dementia. » *Journal of Gerontological Nursing* 24, n° 7 (juillet 1998): 10-17.

Cohen-Mansfield, Jiska. « Nonpharmacologic Treatment of Behavioral Disorders in Dementia. » *Current Treatment Options in Neurology* 15, n° 6 (décembre 2013): 765-85.

Cohen-Mansfield, Jiska, Marcia S. Marx, Maha Dakheel-Ali, et Khin Thein. « The Use and Utility of Specific Nonpharmacological Interventions for Behavioral Symptoms in Dementia: An Exploratory Study. » *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 23, n° 2 (février 2015): 160-70.

Crystal, H. A., E. Grober, et D. Masur. « Preservation of Musical Memory in Alzheimer's Disease. » *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 52, n° 12 (décembre 1989): 1415.

Cuddy, Lola L., et Jacalyn Duffin. « Music, Memory, and Alzheimer's Disease: Is Music Recognition Spared in Dementia, and How Can It Be Assessed? » *Medical Hypotheses* 64, n° 2 (2005): 229-35.

Cummings, Jeffrey L., Joan Mackell, et Daniel Kaufer. « Behavioral Effects of Current Alzheimer's Disease Treatments: A Descriptive Review. » *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 4, n° 1 (janvier 2008): 49-60.

Cummings, Jeffrey L., Thomas McRae, Richard Zhang, et Donepezil-Sertraline Study Group. « Effects of Donepezil on Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Dementia and Severe Behavioral Disorders. » *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 14, n° 7 (juillet 2006): 605-12.

Devanand, D. P., K. Marder, K. S. Michaels, H. A. Sackeim, K. Bell, M. A. Sullivan, T. B. Cooper, G. H. Pelton, et R. Mayeux. « A Randomized, Placebo-Controlled Dose-Comparison Trial of Haloperidol for Psychosis and Disruptive Behaviors in Alzheimer's Disease. » *The American Journal of Psychiatry* 155, n° 11 (novembre 1998): 1512-20.

Dorenlot, Pascale. « [Non pharmacological interventions in dementia: a review and prospect]. » *Psychologie & Neuropsychiatrie Du Vieillissement* 4, n° 2 (juin 2006): 135-

44.

Dubois, Bruno, Howard H. Feldman, Claudia Jacova, Harald Hampel, José Luis Molinuevo, Kaj Blennow, Steven T. DeKosky, et al. « Advancing Research Diagnostic Criteria for Alzheimer's Disease: The IWG-2 Criteria. » *The Lancet. Neurology* 13, n° 6 (juin 2014): 614-29.

Ferri, Cleusa P., Martin Prince, Carol Brayne, Henry Brodaty, Laura Fratiglioni, Mary Ganguli, Kathleen Hall, et al. « Global Prevalence of Dementia: A Delphi Consensus Study. » *Lancet* 366, n° 9503 (17 décembre 2005): 2112-17.

Finkel, Sanford I., Jacobo E. Mintzer, Maurice Dysken, K. R. R. Krishnan, Tal Burt, et Thomas McRae. « A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Sertraline in the Treatment of the Behavioral Manifestations of Alzheimer's Disease in Outpatients Treated with Donepezil. » *International Journal of Geriatric Psychiatry* 19, n° 1 (janvier 2004): 9-18.

Forbes, Dorothy, Ivan Culum, Andrea R. Lischka, Debra G. Morgan, Shelley Peacock, Jennifer Forbes, et Sean Forbes. « Light Therapy for Managing Cognitive, Sleep, Functional, Behavioural, or Psychiatric Disturbances in Dementia. » *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 4 (2009): CD003946.

Fossey, Jane, Clive Ballard, Edmund Juszczak, Ian James, Nicola Alder, Robin Jacoby, et Robert Howard. « Effect of Enhanced Psychosocial Care on Antipsychotic Use in Nursing Home Residents with Severe Dementia: Cluster Randomised Trial. » *BMJ (Clinical Research Ed.)* 332, n° 7544 (1 avril 2006): 756-61.

Fukui, Hajime, et Kumiko Toyoshima. « Music Facilitate the Neurogenesis, Regeneration and Repair of Neurons. » *Medical Hypotheses* 71, n° 5 (novembre 2008): 765-69.

Fukui, H., A. Arai, et K. Toyoshima. « Efficacy of Music Therapy in Treatment for the Patients with Alzheimer's Disease. » *International Journal of Alzheimer's Disease* 2012 (2012): 1-6.

Geda, Yonas E., Lon S. Schneider, Laura N. Gitlin, David S. Miller, Gwenn S. Smith, Joanne Bell, Jovier Evans, et al. « Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease: Past Progress and Anticipation of the Future. » *Alzheimer's & Dementia* 9, n° 5 (septembre 2013): 602-8.

Gerdner, L. A. « Effects of Individualized versus Classical "Relaxation" Music on the Frequency of Agitation in Elderly Persons with Alzheimer's Disease and Related Disorders ». *International Psychogeriatrics / IPA* 12, n° 1 (mars 2000): 49-65.

Gerdner, Linda A. « Individualized Music for Dementia: Evolution and Application of Evidence-Based Protocol. » *World Journal of Psychiatry* 2, n° 2 (2012): 26.

Gerdner, Linda A., et Elizabeth A. Swanson. « Effects of Individualized Music on Confused

and Agitated Elderly Patients. » *Archives of Psychiatric Nursing* 7, n° 5 (octobre 1993): 284-91.

Gill, Sudeep S., Dallas Seitz, et Paula A. Rochon. « Atypical Antipsychotic Drugs, Dementia, and Risk of Death. » *JAMA* 295, n° 5 (1 février 2006): 495-96; author reply 496-97.

Goddaer, Jan, et Ivo L. Abraham. « Effects of Relaxing Music on Agitation during Meals among Nursing Home Residents with Severe Cognitive Impairment. » *Archives of Psychiatric Nursing* 8, n° 3 (juin 1994): 150-58.

Gouras, G. K., H. Xu, R. S. Gross, J. P. Greenfield, B. Hai, R. Wang, et P. Greengard. « Testosterone Reduces Neuronal Secretion of Alzheimer's Beta-Amyloid Peptides. » *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97, n° 3 (1 février 2000): 1202-5.

Guetin, S., F. Portet, M.-C. Picot, C. Defez, C. Pose, J.-P. Blayac, et J. Touchon. « [Impact of music therapy on anxiety and depression for patients with Alzheimer's disease and on the burden felt by the main caregiver (feasibility study)]. » *L'Encéphale* 35, n° 1 (février 2009): 57-65.

Guetin, Stéphane, Kevin Charras, Alain Berard, Christophe Arbus, Patrick Berthelon, Frédéric Blanc, Jean-Pierre Blayac, et al. « An Overview of the Use of Music Therapy in the Context of Alzheimer's Disease: A Report of a French Expert Group. » *Dementia (London, England)* 12, n° 5 (septembre 2013): 619-34.

Guétin, Stéphane, Patrick Giniès, Didier Kong A. Siou, Marie-Christine Picot, Christelle Pommié, Elisabeth Guldner, Anne-Marie Gosp, Katelyne Ostyn, Emmanuel Coudeyre, et Jacques Touchon. « The Effects of Music Intervention in the Management of Chronic Pain: A Single-Blind, Randomized, Controlled Trial. » *The Clinical Journal of Pain* 28, n° 4 (mai 2012): 329-37.

Guétin, Stéphane, F. Portet, M. C. Picot, C. Pommié, M. Messaoudi, L. Djabelkir, A. L. Olsen, M. M. Cano, E. Lecourt, et J. Touchon. « Effect of Music Therapy on Anxiety and Depression in Patients with Alzheimer's Type Dementia: Randomised, Controlled Study. » *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 28, n° 1 (2009): 36-46.

Hogan, David B., Peter Bailey, Sandra Black, Anne Carswell, Howard Chertkow, Barry Clarke, Carole Cohen, et al. « Diagnosis and Treatment of Dementia: 5. Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapy for Mild to Moderate Dementia. » *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne* 179, n° 10 (4 novembre 2008): 1019-26.

Holmes, C., D. Wilkinson, C. Dean, S. Vethanayagam, S. Olivieri, A. Langley, N. D. Pandita-Gunawardena, F. Hogg, C. Clare, et J. Damms. « The Efficacy of Donepezil in the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer Disease. » *Neurology* 63, n° 2 (27 juillet 2004): 214-19.

- Jaber, S., H. Bahloul, S. Guétin, G. Chanques, M. Sebbane, et J.-J. Eledjam.** « [Effects of music therapy in intensive care unit without sedation in weaning patients versus non-ventilated patients]. » *Annales Françaises D'anesthésie Et De Rèanimation* 26, n° 1 (janvier 2007): 30-38.
- Jeste, Dilip V, Dan Blazer, Daniel Casey, Thomas Meeks, Carl Salzman, Lon Schneider, Pierre Tariot, et Kristine Yaffe.** « ACNP White Paper: Update on Use of Antipsychotic Drugs in Elderly Persons with Dementia. » *Neuropsychopharmacology* 33, n° 5 (avril 2008): 957-70.
- Kales, Helen C., Marcia Valenstein, H. Myra Kim, John F. McCarthy, Dara Ganoczy, Francesca Cunningham, et Frederic C. Blow.** « Mortality Risk in Patients with Dementia Treated with Antipsychotics versus Other Psychiatric Medications. » *The American Journal of Psychiatry* 164, n° 10 (octobre 2007): 1568-76.
- Katz, Ira, Peter-Paul de Deyn, Jacobo Mintzer, Andrew Greenspan, Young Zhu, et Henry Brodaty.** « The Efficacy and Safety of Risperidone in the Treatment of Psychosis of Alzheimer's Disease and Mixed Dementia: A Meta-analysis of 4 Placebo-controlled Clinical Trials. » *International Journal of Geriatric Psychiatry* 22, n° 5 (1 mai 2007): 475-84.
- Katz, Ira R.** « Optimizing Atypical Antipsychotic Treatment Strategies in the Elderly. » *Journal of the American Geriatrics Society* 52, n° 12 Suppl (décembre 2004): S272-77.
- Khalfa, Stephanie, Simone Dalla Bella, Mathieu Roy, Isabelle Peretz, et Sonia J. Lupien.** « Effects of Relaxing Music on Salivary Cortisol Level after Psychological Stress. » *Annals of the New York Academy of Sciences* 999 (novembre 2003): 374-76.
- Koger, null, null Chapin, et null Brotons.** « Is Music Therapy an Effective Intervention for Dementia? A Meta-Analytic Review of Literature. » *Journal of Music Therapy* 36, n° 1 (1999): 2-15.
- Kong, Eun-Hi, Lois K. Evans, et James P. Guevara.** « Nonpharmacological Intervention for Agitation in Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. » *Aging & Mental Health* 13, n° 4 (juillet 2009): 512-20.
- Konno, Rie, Hee Sun Kang, et Kiyoko Makimoto.** « A Best-Evidence Review of Intervention Studies for Minimizing Resistance-to-Care Behaviours for Older Adults with Dementia in Nursing Homes. » *Journal of Advanced Nursing* 70, n° 10 (octobre 2014): 2167-80.
- Kurita, Masatake, Tadahiro Sato, Satoshi Nishino, Koji Ohtomo, Hisayoshi Shirakawa, Hirobumi Mashiko, Shin-Ichi Niwa, et Norimichi Nakahata.** « Effects of Fluvoxamine on Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Alzheimer's Disease: A Report of Three Cases. » *Fukushima Journal of Medical Science* 52, n° 2 (décembre 2006): 143-48.
- LaGasse, A. Blythe.** « Effects of a Music Therapy Group Intervention on Enhancing Social

- Skills in Children with Autism. » *Journal of Music Therapy* 51, n° 3 (2014): 250-75.
- Limb, Charles J.** « Structural and Functional Neural Correlates of Music Perception. » *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology* 288A, n° 4 (avril 2006): 435-46.
- Lin, Yu, Hsin Chu, Chyn-Yng Yang, Chiung-Hua Chen, Shyi-Gen Chen, Hsiu-Ju Chang, Chia-Jung Hsieh, et Kuei-Ru Chou.** « Effectiveness of Group Music Intervention against Agitated Behavior in Elderly Persons with Dementia. » *International Journal of Geriatric Psychiatry* 26, n° 7 (juillet 2011): 670-78.
- Livingston, Gill, Kate Johnston, Cornelius Katona, Joni Paton, Constantine G. Lyketsos, et Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry.** « Systematic Review of Psychological Approaches to the Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. » *The American Journal of Psychiatry* 162, n° 11 (novembre 2005): 1996-2021.
- Locca, Jean-François, Christophe J. Büla, Serge Zumbach, et Oliver Bugnon.**
« Pharmacological Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) in Nursing Homes: Development of Practice Recommendations in a Swiss Canton. » *Journal of the American Medical Directors Association* 9, n° 6 (juillet 2008): 439-48.
- Lonergan, E., J. Luxenberg, et J. Colford.** « Haloperidol for Agitation in Dementia. » *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 2 (2002): CD002852.
- Lopez, Oscar L., James T. Becker, Yue-Fang Chang, Robert A. Sweet, Howard Aizenstein, Beth Snitz, Judith Saxton, et al.** « The Long-Term Effects of Conventional and Atypical Antipsychotics in Patients with Probable Alzheimer's Disease. » *The American Journal of Psychiatry* 170, n° 9 (septembre 2013): 1051-58.
- Lord, Thomas R., et Joann E. Garner.** « Effects of music on alzheimer patients. » *Perceptual and Motor Skills* 76, n° 2 (1 avril 1993): 451-55.
- Lou, Meei-Fang.** « The Use of Music to Decrease Agitated Behaviour of the Demented Elderly: The State of the Science. » *Scandinavian Journal of Caring Sciences* 15, n° 2 (22 juin 2001): 165-73.
- Lyketsos, Constantine G., Lourdes DelCampo, Martin Steinberg, Quincy Miles, Cynthia D. Steele, Cynthia Munro, Alva S. Baker, et al.** « Treating Depression in Alzheimer Disease: Efficacy and Safety of Sertraline Therapy, and the Benefits of Depression Reduction: The DIADS. » *Archives of General Psychiatry* 60, n° 7 (juillet 2003): 737-46.
- Lyketsos, Constantine G., Oscar Lopez, Beverly Jones, Annette L. Fitzpatrick, John Breitner, et Steven DeKosky.** « Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment: Results from the Cardiovascular Health Study. » *JAMA* 288, n° 12 (25 septembre 2002): 1475-83.

- McCaffrey, Ruth, et Edward Freeman.** « Effect of Music on Chronic Osteoarthritis Pain in Older People. » *Journal of Advanced Nursing* 44, n° 5 (1 décembre 2003): 517-24.
- McDermott, Orii, Nadia Crellin, Hanne Mette Ridder, et Martin Orrell.** « Music Therapy in Dementia: A Narrative Synthesis Systematic Review. » *International Journal of Geriatric Psychiatry* 28, n° 8 (1 août 2013): 781-94.
- McShane, R., J. Keene, K. Gedling, C. Fairburn, R. Jacoby, et T. Hope.** « Do Neuroleptic Drugs Hasten Cognitive Decline in Dementia? Prospective Study with Necropsy Follow up. » *BMJ (Clinical Research Ed.)* 314, n° 7076 (25 janvier 1997): 266-70.
- Mössler, Karin, Xijing Chen, Tor Olav Heldal, et Christian Gold.** « Music Therapy for People with Schizophrenia and Schizophrenia-like Disorders. » *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 12 (2011): CD004025.
- Mura, T., J.-F. Dartigues, et C. Berr.** « How Many Dementia Cases in France and Europe? Alternative Projections and Scenarios 2010–2050. » *European Journal of Neurology* 17, n° 2 (1 février 2010): 252-59.
- Nelson, J. Craig, et Davangere P. Devanand.** « A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Antidepressant Studies in People with Depression and Dementia. » *Journal of the American Geriatrics Society* 59, n° 4 (avril 2011): 577-85.
- Neville, Christine, Tim Henwood, Elizabeth Beattie, et Elaine Fielding.** « Exploring the Effect of Aquatic Exercise on Behaviour and Psychological Well-Being in People with Moderate to Severe Dementia: A Pilot Study of the Watermemories Swimming Club. » *Australasian Journal on Ageing* 33, n° 2 (juin 2014): 124-27.
- Nizamie, Shamsul Haque, et Sai Krishna Tikka.** « Psychiatry and Music. » *Indian Journal of Psychiatry* 56, n° 2 (avril 2014): 128-40.
- Okahara, Kazunori, Yasushi Ishida, Yoshihito Hayashi, Teruhiko Inoue, Kazuhito Tsuruta, Kouzou Takeuchi, Hirofumi Yoshimuta, et al.** « Effects of Yokukansan on Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Regular Treatment for Alzheimer's Disease. » *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 34, n° 3 (16 avril 2010): 532-36.
- Parsons, L. M.** « Exploring the Functional Neuroanatomy of Music Performance, Perception, and Comprehension. » *Annals of the New York Academy of Sciences* 930 (juin 2001): 211-31.
- Phan, K. Luan, Tor Wager, Stephan F. Taylor, et Israel Liberzon.** « Functional Neuroanatomy of Emotion: A Meta-Analysis of Emotion Activation Studies in PET and fMRI. » *NeuroImage* 16, n° 2 (juin 2002): 331-48.
- Pike, Christian J.** « Estrogen Modulates Neuronal Bcl-xl Expression and β -Amyloid-Induced

- Apoptosis. » *Journal of Neurochemistry* 72, n° 4 (1 avril 1999): 1552-63.
- Plailly, Jane, Barbara Tillmann, et Jean-Pierre Royet.** « The Feeling of Familiarity of Music and Odors: The Same Neural Signature? » *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 17, n° 11 (novembre 2007): 2650-58.
- Platel, Hervé, Jean-Claude Baron, Béatrice Desgranges, Frédéric Bernard, et Francis Eustache.** « Semantic and Episodic Memory of Music Are Subserved by Distinct Neural Networks. » *NeuroImage* 20, n° 1 (septembre 2003): 244-56.
- Pollock, Bruce G., Benoit H. Mulsant, Jules Rosen, Sati Mazumdar, Richard E. Blakesley, Patricia R. Houck, et Kimberly A. Huber.** « A Double-Blind Comparison of Citalopram and Risperidone for the Treatment of Behavioral and Psychotic Symptoms Associated with Dementia. » *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 15, n° 11 (novembre 2007): 942-52.
- Porsteinsson, Anton P., Lea T. Drye, Bruce G. Pollock, D. P. Devanand, Constantine Frangakis, Zahinoor Ismail, Christopher Marano, et al.** « Effect of Citalopram on Agitation in Alzheimer Disease: The CitAD Randomized Clinical Trial. » *JAMA* 311, n° 7 (19 février 2014): 682-91.
- Raglio, A., G. Bellelli, P. Mazzola, D. Bellandi, A. R. Giovagnoli, E. Farina, M. Stramba-Badiale, et al.** « Music, Music Therapy and Dementia: A Review of Literature and the Recommendations of the Italian Psychogeriatric Association. » *Maturitas* 72, n° 4 (août 2012): 305-10.
- Raglio, Alfredo, Daniele Bellandi, Paola Baiardi, Marta Gianotti, Maria C. Ubezio, et Enrico Granieri.** « Listening to Music and Active Music Therapy in Behavioral Disturbances in Dementia: A Crossover Study. » *Journal of the American Geriatrics Society* 61, n° 4 (avril 2013): 645-47.
- Raglio, Alfredo, Giuseppe Bellelli, Daniela Traficante, Marta Gianotti, Maria Chiara Ubezio, Daniele Villani, et Marco Trabucchi.** « Efficacy of Music Therapy in the Treatment of Behavioral and Psychiatric Symptoms of Dementia. » *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 22, n° 2 (juin 2008): 158-62.
- Ragneskog, H., K. Asplund, M. Kihlgren, et A. Norberg.** « Individualized Music Played for Agitated Patients with Dementia: Analysis of Video-Recorded Sessions. » *International Journal of Nursing Practice* 7, n° 3 (juin 2001): 146-55.
- Ridder, Hanne Mette O., Brynjulf Stige, Liv Gunnhild Qvale, et Christian Gold.** « Individual Music Therapy for Agitation in Dementia: An Exploratory Randomized Controlled Trial. » *Aging & Mental Health* 17, n° 6 (2013): 667-78.
- Riemersma-van der Lek, Rixt F., Dick F. Swaab, Jos Twisk, Elly M. Hol, Witte J. G. Hoogendijk, et Eus J. W. Van Someren.** « Effect of Bright Light and Melatonin on Cognitive and Noncognitive Function in Elderly Residents of Group Care Facilities: A

Randomized Controlled Trial. » *JAMA* 299, n° 22 (11 juin 2008): 2642-55.

Rodda, Joanne, Shirlony Morgan, et Zuzana Walker. « Are Cholinesterase Inhibitors Effective in the Management of the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Alzheimer's Disease? A Systematic Review of Randomized, Placebo-Controlled Trials of Donepezil, Rivastigmine and Galantamine. » *International Psychogeriatrics / IPA* 21, n° 5 (octobre 2009): 813-24.

Rolland, Y., G. Abellan van Kan, S. Hermabessiere, S. Gerard, S. Guyonnet Gillette, et B. Vellas. « Descriptive Study of Nursing Home Residents from the REHPA Network. » *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 13, n° 8 (octobre 2009): 679-83.

Rolland, Yves, Sandrine Andrieu, Anne Crochard, Sylvia Goni, Christophe Hein, et Bruno Vellas. « Psychotropic Drug Consumption at Admission and Discharge of Nursing Home Residents. » *Journal of the American Medical Directors Association* 13, n° 4 (mai 2012). 407.07-12

Rovner, B. W., C. D. Steele, Y. Shmueli, et M. F. Folstein. « A Randomized Trial of Dementia Care in Nursing Homes. » *Journal of the American Geriatrics Society* 44, n° 1 (janvier 1996): 7-13.

Scharre, Douglas W., Rebecca A. Davis, Jennifer L. Warner, Shu-Ing Chang, et David Q. Beversdorf. « A Pilot Open-Label Trial of Citalopram for Restless Activity and Aberrant Motor Behaviors in Alzheimer Disease. » *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 11, n° 6 (décembre 2003): 687-91.

Schneider, Lon S., Karen S. Dagerman, et Philip Insel. « Risk of Death with Atypical Antipsychotic Drug Treatment for Dementia: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. » *JAMA* 294, n° 15 (19 octobre 2005): 1934-43.

Schneider, Lon S., Pierre N. Tariot, Karen S. Dagerman, Sonia M. Davis, John K. Hsiao, M. Saleem Ismail, Barry D. Lebowitz, et al. « Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's Disease. » *The New England Journal of Medicine* 355, n° 15 (12 octobre 2006): 1525-38.

Schneider, L. S., P. N. Tariot, C. G. Lyketsos, K. S. Dagerman, K. L. Davis, S. Davis, J. K. Hsiao, et al. « National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE): Alzheimer Disease Trial Methodology. » *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 9, n° 4 (2001): 346-60.

Seitz, Dallas P., Nikesh Adunuri, Sudeep S. Gill, Andrea Gruneir, Nathan Herrmann, et Paula Rochon. « Antidepressants for Agitation and Psychosis in Dementia. » *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 2 (2011): CD008191.

Selbaek, Geir, Øyvind Kirkevold, et Knut Engedal. « The Prevalence of Psychiatric Symptoms

and Behavioural Disturbances and the Use of Psychotropic Drugs in Norwegian Nursing Homes. » *International Journal of Geriatric Psychiatry* 22, n° 9 (septembre 2007): 843-49.

Shinno, Hideto, Yasushi Inami, Takuji Inagaki, Yu Nakamura, et Jun Horiguchi. « Effect of Yi-Gan San on Psychiatric Symptoms and Sleep Structure at Patients with Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. » *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32, n° 3 (1 avril 2008): 881-85.

Steinberg, Martin, Huibo Shao, Peter Zandi, Constantine G. Lyketsos, Kathleen A. Welsh-Bohmer, Maria C. Norton, John C. S. Breitner, David C. Steffens, et JoAnn T. Tschanz. « Point and 5-year Period Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia: The Cache County Study. » *International Journal of Geriatric Psychiatry* 23, n° 2 (1 février 2008): 170-77.

Steinberg, Martin, JoAnn T. Tschanz, Christopher Corcoran, David C. Steffens, Maria C. Norton, Constantine G. Lyketsos, et John C. S. Breitner. « The Persistence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia: The Cache County Study. » *International Journal of Geriatric Psychiatry* 19, n° 1 (1 janvier 2004): 19-26.

Strauss, John S. « “Psychological Interventions for Psychosis”: Theme and Variations ». *The American Journal of Psychiatry* 171, n° 5 (mai 2014): 479-81.

Street, J. S., W. S. Clark, K. S. Gannon, J. L. Cummings, F. P. Bymaster, R. N. Tamura, S. J. Mitan, 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. The HGEU Study Group. » *Archives of General Psychiatry* 57, n° 10 (octobre 2000): 968-76.

Sung, Huei-Chuan, Shu-Min Chang, Wen-Li Lee, et Ming-Shinn Lee. « The Effects of Group Music with Movement Intervention on Agitated Behaviours of Institutionalized Elders with Dementia in Taiwan. » *Complementary Therapies in Medicine* 14, n° 2 (juin 2006): 113-19.

Sung, Huei-chuan, Wen-li Lee, Tzai-li Li, et Roger Watson. « A Group Music Intervention Using Percussion Instruments with Familiar Music to Reduce Anxiety and Agitation of Institutionalized Older Adults with Dementia. » *International Journal of Geriatric Psychiatry* 27, n° 6 (juin 2012): 621-27.

Suzuki, Mizue, Masao Kanamori, Motoko Watanabe, Shingo Nagasawa, Emi Kojima, Hajime Ooshiro, et Daiichirou Nakahara. « Behavioral and Endocrinological Evaluation of Music Therapy for Elderly Patients with Dementia. » *Nursing & Health Sciences* 6, n° 1 (mars 2004): 11-18.

Takahashi, Takiko, et Hiroko Matsushita. « Long-Term Effects of Music Therapy on Elderly with Moderate/severe Dementia. » *Journal of Music Therapy* 43, n° 4 (2006): 317-33.

- Tanaka, Hibiki, Mamoru Hashimoto, Ryuji Fukuhara, Tomohisa Ishikawa, Yusuke Yatabe, Keiichiro Kaneda, Seiji Yuuki, et al.** « Relationship between Dementia Severity and Behavioural and Psychological Symptoms in Early-Onset Alzheimer's Disease. » *Psychogeriatrics: The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 3 mars 2015.
- Tillmann, Barbara, Petr Janata, et Jamshed J. Bharucha.** « Activation of the Inferior Frontal Cortex in Musical Priming. » *Annals of the New York Academy of Sciences* 999, n° 1 (1 novembre 2003): 209-11.
- Turner, David Trevor, Mark van der Gaag, Eirini Karyotaki, et Pim Cuijpers.** « Psychological Interventions for Psychosis: A Meta-Analysis of Comparative Outcome Studies. » *The American Journal of Psychiatry* 171, n° 5 (mai 2014): 523-38.
- Ueda, Tomomi, Yoshimi Suzukamo, Mai Sato, et Shin-Ichi Izumi.** « Effects of Music Therapy on Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. » *Ageing Research Reviews* 12, n° 2 (mars 2013): 628-41.
- Verghese, Joe, Richard B. Lipton, Mindy J. Katz, Charles B. Hall, Carol A. Derby, Gail Kuslansky, Anne F. Ambrose, Martin Sliwinski, et Herman Buschke.** « Leisure Activities and the Risk of Dementia in the Elderly. » *The New England Journal of Medicine* 348, n° 25 (19 juin 2003): 2508-16.
- Vink, A. C., M. Zuidersma, F. Boersma, P. de Jonge, S. U. Zuidema, et J. P. J. Slaets.** « The Effect of Music Therapy Compared with General Recreational Activities in Reducing Agitation in People with Dementia: A Randomised Controlled Trial. » *International Journal of Geriatric Psychiatry* 28, n° 10 (octobre 2013): 1031-38.
- Vink, Annemiek, Manon Bruinsma, et JPM Scholten.** « Music therapy for people with dementia [Systematic Review]. » *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, 2013.
- Wang, Philip S., Sebastian Schneeweiss, Jerry Avorn, Michael A. Fischer, Helen Mogun, Daniel H. Solomon, et M. Alan Brookhart.** « Risk of Death in Elderly Users of Conventional vs. Atypical Antipsychotic Medications. » *The New England Journal of Medicine* 353, n° 22 (1 décembre 2005): 2335-41.
- Weintraub, Daniel, Paul B. Rosenberg, Lea T. Drye, Barbara K. Martin, Constantine Frangakis, Jacobo E. Mintzer, Anton P. Porsteinsson, et al.** « Sertraline for the Treatment of Depression in Alzheimer Disease: Week-24 Outcomes. » *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 18, n° 4 (avril 2010): 332-40.
- White, J. M.** « Effects of Relaxing Music on Cardiac Autonomic Balance and Anxiety after Acute Myocardial Infarction. » *American Journal of Critical Care: An Official Publication, American Association of Critical-Care Nurses* 8, n° 4 (juillet 1999): 220-30.

Winblad, Bengt, Lena Kilander, Sture Eriksson, Lennart Minthon, Stellan Båtsman, Anna-Lena Wetterholm, Catarina Jansson-Blixt, Anders Haglund, et Severe Alzheimer's Disease Study Group. « Donepezil in Patients with Severe Alzheimer's Disease: Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study. » *Lancet* 367, n° 9516 (1 avril 2006): 1057-65.

Zare, Maryam, Azizeh Afkham Ebrahimi, et Behrooz Birashk. « The Effects of Music Therapy on Reducing Agitation in Patients with Alzheimer's Disease, a Pre-Post Study. » *International Journal of Geriatric Psychiatry* 25, n° 12 (décembre 2010): 1309-10.

Zuidema, Sytse U., Els Derksen, Frans R. J. Verhey, et Raymond T. C. M. Koopmans. « Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in a Large Sample of Dutch Nursing Home Patients with Dementia. » *International Journal of Geriatric Psychiatry* 22, n° 7 (1 juillet 2007): 632-38.

Annexes

Echelle NPI-ES

INVENTAIRE NEUROPSYCHIATRIQUE NPI/ES

Nom: _____ Age: _____ Date de l'évaluation: _____

Fonction de la personne interviewée:

Type de relation avec le patient :

Très proche/ prodigue des soins quotidiens;

proche/ s'occupe souvent du patient;

pas très proche/ donne seulement le traitement ou n'a que peu d'interactions avec le patient

NA = question inadaptée (non applicable) F x G = Fréquence x Gravité

Items	NA	Absent	Fréquence	Gravité	F x G	Retentissement
Idées délirantes	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Hallucinations	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Agitation/Agressivité	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Dépression/Dysphorie	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Anxiété	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Exaltation de l'humeur/ Euphorie	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Apathie/Indifférence	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Désinhibition	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Irritabilité/Instabilité de l'humeur	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Comportement moteur aberrant	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Score total 10					[]	
<i>Changements neurovégétatifs</i>						
Sommeil	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Appétit/Troubles de l'appétit	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Score total 12					[]	

COHEN-MANSFIELD AGITATION INVENTORY- CMAI 29 items version longue

Date :

Nom et prénom du patient :

Nom du référent : (conjoint – enfant – soignant - autre)

Fréquence	0	1	2	3	4	5	6	7
1- Déambule								
2 - S'habille, se déshabille								
3 - Crache (y compris au cours des repas)								
4 –Jure, parle grossièrement								
5 - Recherche constante d'attention ou d'aide								
6 – Répète des questions, des phrases								
7 - Donne des coups (y compris à soi-même)								
8 - Donne des coups de pied								
9 - Cherche à saisir								
10 – Bouscule								
11 - Lance des objets								
12 - Emet des bruits bizarres (rires bizarres ou pleurs)								
13 - Pousse des hurlements								
14 - Mord								
15 - Griffes								
16 - Essaie d'aller ailleurs (fugues)								
17 - Tombe volontairement								
18 – Se plaint								
19 - Est opposant								
20 – Mange/boit des produits non comestibles								
21 - Se blesse ou blesse les autres								
22 – Manipulation non conforme des objets								
23 - Cache les objets								
24 - Amasse les objets								
25 - Déchire les affaires								
26 - Attitude répétitives								
27- Fait des avances sexuelles verbales								
28 - Fait des avances sexuelles ou physiques								
29 - Agitation généralisé								
<i>Sous score</i>								
TOTAL								

Cotation de la fréquence des 7 jours précédents

- 0 - non évaluable
- 1 - jamais
- 2 - moins d'une fois par semaine à plusieurs fois par jour
- 3 - une à deux fois par semaine
- 4 - quelquefois au cours de la semaine
- 5 - une à deux fois par jour
- 6 - plusieurs fois par jour
- 7 - plusieurs fois par heure

© PJ OUSSET : ousset.pj@chu-toulouse.fr

Version française traduite et validée par Micas M., Ousset PJ, Vellas B.

Référence : Micas M., Ousset PJ, Vellas B. Evaluation des troubles du comportement. présentation de l'échelle de Cohen Mansfield. La Revue Fr. de Psychiatrie et Psychol. Médicale. 1997. : 151-157.

Annexe notice d'information donnée au patient.

NOTICE D'INFORMATION
A l'attention du patient

Impact de la musicothérapie sur la prescription de neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer ou syndromes apparentés compliqués de comportements productifs.

PRÉ-MUSICAL – 12 385 02

Promoteur de la recherche : CHU de Toulouse
Investigateur coordonnateur: *Dr Christophe ARBUS*

Madame, Monsieur,

Le médecin de votre maison de retraite vous propose de participer à une recherche biomédicale. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages. Votre participation est entièrement volontaire. Vous pouvez également, si vous le souhaitez, communiquer cette notice d'information à votre médecin traitant, pour avis.

Pourquoi cette recherche?

Dans les maladies qui touchent les fonctions intellectuelles supérieures comme la maladie d'Alzheimer ou syndromes apparentés, il existe souvent des situations où des troubles psychiques ou du comportement perturbent la vie des patients et compliquent leur prise en charge.

Lorsque ces troubles deviennent trop importants, il arrive que les médecins soient contraints de prescrire des médicaments psychotropes qui sont peu efficaces et qui peuvent avoir des effets secondaires.

Cette recherche vise à évaluer l'efficacité de la musicothérapie, alternative possible aux médicaments en cas de troubles neuropsychiques.

Quel est l'objectif de cette recherche?

La question à laquelle nous souhaitons répondre au travers de cette recherche est de savoir si des séances répétées de musicothérapie permettraient de baisser voire d'arrêter les neuroleptiques qui étaient prescrits pour ces troubles.

Comment va se dérouler cette recherche?

Cette étude est proposée aux patients qui sont hébergés en maison de retraite ou bien hospitalisés dans un service hospitalier et qui présentent des troubles neuropsychiques et qui sont traités par neuroleptique.

Les patients qui accepteront de participer seront tirés au sort pour être répartis uniformément dans deux groupes. Un groupe bénéficiera des séances de musicothérapie et l'autre groupe sera considéré comme le groupe témoin et bénéficiera d'un entretien avec un soignant (discussion autour de photos personnelles ou de l'actualité).

La recherche durera trois mois. Pendant deux mois, trois fois par semaine, vous bénéficierez soit de la musicothérapie soit de l'entretien et pendant le mois suivant, nous mesurerons si l'efficacité de la musicothérapie se poursuit après que l'on ait arrêté les séances.

Chaque séance aura une durée approximative de 30 minutes.

Pendant toute la durée de l'étude, vous pourrez participer aux autres activités auxquelles vous participiez habituellement, vous pourrez bénéficier de permissions si vous en aviez auparavant. Vous pourrez poursuivre vos autres traitements, la musicothérapie n'influençant pas la prise des autres thérapeutiques.

Qui peut participer ?

Pour être inclus, il faut être âgé de plus de 65 ans et présenter une maladie d'Alzheimer ou un syndrome apparenté jugés légers à modérément sévères. Il faut être traité par neuroleptique.

Que vous demandera-t-on ?

On vous demandera de signer un document précisant que vous avez compris le déroulement de cette recherche et son intérêt et que vous acceptez de participer.

Une évaluation rapide de vos fonctions intellectuelles sera réalisée grâce à un test qui dure environ 10 minutes au début et à la fin de la recherche.

L'évolution des traitements et de votre comportement sera évaluée par l'équipe (infirmières et médecin) de la maison de retraite.

Pendant les séances de musicothérapie, vous serez allongé sur un lit confortable. Des écouteurs vous seront fournis afin d'améliorer la qualité d'écoute. Vous pourrez choisir le style de musique que vous souhaitez écouter. Un soignant sera à vos côtés pendant toute la durée de la séance.

Quels sont les bénéfices attendus? Quels sont les inconvénients possibles?

Les bénéfices les plus évidents résident dans le fait qu'un traitement pouvant être délétère est susceptible d'être diminué voire arrêté.

La musicothérapie est connue pour ses vertus apaisantes et, à notre connaissance, il n'existe pas d'inconvénient à cette pratique.

Quelles sont les éventuelles alternatives médicales?

Les autres stratégies non médicamenteuses n'ont pas été validées et n'ont pas fait la preuve scientifique de leur efficacité pour faire diminuer les troubles du comportement.

Si vous ne participez pas à cette étude vous bénéficierez des soins habituels.

Quelles sont les modalités de prise en charge médicale?

Pendant toute la durée de la recherche, votre prise en charge au sein de la maison de retraite ne sera pas modifiée.

A la fin de la recherche, si vous le désirez, les séances de musicothérapie pourront être poursuivies si la maison de retraite dispose de la possibilité de poursuivre la location du matériel nécessaire à la réalisation des séances de musicothérapie.

Quels sont vos droits ?

Le médecin de la maison de retraite doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU de Toulouse vous propose de participer, toutes les données relatives à votre participation seront totalement confidentielles, quel que soit leur exploitation.

Vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant.

Tous les frais supplémentaires liés à la recherche seront pris en charge par le promoteur.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer II le 07/02/2013 et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) le 02/01/2013 (art L1121-4 du code de la santé publique),
- le promoteur de cette recherche, le CHU de Toulouse, a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la société HDI Gerling, Tour Opus 12, La Défense 9 77 Esplanade du Général de Gaulle 92914 Paris la Défense cedex, N° adhésion 1006664812002010998 (art L1121-10 du code de la santé publique),
- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenu informé(e) personnellement des résultats globaux par le médecin de votre maison de retraite dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez (art L1122-1 du code de la santé publique).

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser au médecin de la maison de retraite toutes les questions que vous désirez.

Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Nous vous remercions de l'attention que vous avez porté à la lecture du document.

Coordonnées du médecin investigateur coordonnateur de l'étude PRE-MUSICAL :

Docteur Christophe ARBUS

Service de Psychiatrie adulte

Hôpital Purpan-Casselardit

31059 Toulouse

Tél : 05 34 55 75 10

Télécopie : 05 34 55 75 15

Courriel : arbus.c@chu-toulouse.fr

Annexe notice d'information à l'attention des personnes sous tutelle.

NOTICE D'INFORMATION

A l'attention des représentants des personnes sous tutelle

Impact de la musicothérapie sur la prescription de neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer ou syndromes apparentés compliqués de comportements productifs

PRÉ-MUSICAL – 12 385 02

Promoteur de la recherche : CHU de Toulouse

Investigateur coordonnateur : *Dr Christophe ARBUS*

Madame, Monsieur,

Le médecin de la maison de retraite de la personne que vous représentez lui propose de participer à une recherche biomédicale dont le CHU de Toulouse est le promoteur. Avant de décider de sa participation, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de la recherche que nous lui proposons. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au médecin de la maison de retraite de la personne que vous représentez. Vous pouvez également, si vous le souhaitez, communiquer cette notice d'information au médecin traitant de la personne que vous représentez, pour avis.

Pourquoi cette recherche?

Dans les maladies qui touchent les fonctions intellectuelles supérieures, maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou syndromes apparentés, il existe souvent des situations où les troubles du comportement perturbent la vie des patients et compliquent leur prise en charge. Ces troubles du comportement sont multiples. Ils s'associent parfois à des troubles psychologiques. On repère des troubles du sommeil, de l'appétit, de la dépression ou bien de l'anxiété ; les patients peuvent devenir opposants, irritables avec de grandes difficultés à accepter les soins. Ces troubles sont le fait de leur incapacité progressive à percevoir avec pertinence leur environnement et à comprendre ce que les personnes qui s'occupent d'eux souhaitent leur proposer. Ces troubles du comportement sont beaucoup plus fréquents chez les patients vivants en maison de retraite et dont la maladie est plus sévère que chez les patients qui vivent encore à leur domicile.

Lorsque ces troubles psychiques et du comportement deviennent trop importants, il arrive que les médecins soient contraints de prescrire des médicaments psychotropes, médicaments qui sont habituellement prescrits dans les maladies psychiatriques. Ces médicaments sont les anxiolytiques, les antidépresseurs, les somnifères et parfois les neuroleptiques. Ces derniers sont utilisés lorsque le patient présente des troubles du comportement à type d'agressivité et/ou d'opposition afin de diminuer leur réactivité. Les dernières recherches ont montré que ces médicaments pouvaient être délétères pour ces sujets âgés et fragiles. Ils sont cependant encore trop souvent prescrits puisqu'en maison de retraite, près de 70 % des patients présentant un syndrome démentiel que compliquent des troubles du comportement sont sous neuroleptique. Ces médicaments sont prescrits car il n'existe pas d'autres molécules qui permettent, dans ces situations difficiles, d'apaiser suffisamment les patients pour qu'ils acceptent les soins (par exemple la toilette).

Il faut donc trouver une alternative à ces prescriptions et cette alternative passe par la mise en place de mesures non pharmacologiques. Parmi ces mesures non pharmacologiques existe la musicothérapie qui est une technique depuis longtemps connue et qui a montré une efficacité certaine dans plusieurs pathologies. C'est le cas du traitement de la douleur, la musicothérapie améliorant les patients et leur

permettant de diminuer leur traitement antalgique. Quelques études ont montré que la musicothérapie pouvait être efficace chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer ou syndromes apparentés et manifestant une symptomatologie anxieuse invalidante. Dans ce cas, les séances de musicothérapie ont permis de les apaiser sans avoir recours à des prescriptions de psychotropes trop importantes.

Trop peu d'études sont disponibles sur l'évaluation de l'efficacité de la musicothérapie en cas de troubles du comportement dits productifs (agressivité, agitation, opposition) dans la maladie d'Alzheimer ou syndromes apparentés. Les quelques études qui existent n'ont pas la rigueur méthodologique qui permettrait d'affirmer que cette technique non pharmacologique est réellement efficace.

Pouvoir montrer de façon scientifique cette efficacité, pourrait permettre de proposer à beaucoup plus de patients des techniques de musicothérapie qui auraient comme principal avantage d'éviter la prescription des neuroleptiques. Cela permettrait de développer la formation de musicothérapeutes, de créer des protocoles simples d'utilisation pour les maisons de retraite et de développer sur tout le territoire une prise en charge plus respectueuse de la sécurité des patients.

Quel est l'objectif de cette recherche?

La question à laquelle nous souhaitons répondre au travers de cette recherche est de savoir si les séances répétées de musicothérapie permettraient de diminuer les troubles psychiques et du comportement présentés par certains patients au cours de l'évolution de leur maladie d'Alzheimer ou syndromes apparentés. Si la musicothérapie s'avérait efficace, le résultat immédiat serait que l'on pourrait baisser voire arrêter les neuroleptiques qui étaient prescrits pour ces troubles. L'un des objectifs de cette étude clinique est donc de suivre l'évolution de la prescription des neuroleptiques chez des patients à qui on proposera des séances de musicothérapie.

Comment va se dérouler cette recherche?

Cette étude est proposée aux patients qui sont hébergés en maison de retraite ou bien hospitalisés dans un service hospitalier et qui présentent des troubles à type d'opposition, d'agressivité, d'irritabilité ou d'agitation et qui sont traités par neuroleptique.

Les patients seront tirés au sort et seront répartis uniformément dans deux groupes. Un groupe bénéficiera des séances de musicothérapie et l'autre groupe sera considéré comme le groupe témoin et bénéficiera d'un entretien (discussion autour de photos personnelles ou de l'actualité) avec un soignant. La constitution d'un groupe de témoins est capitale à fin de proposer une évaluation la plus rigoureuse possible pour réellement répondre à la question posée.

Une fois que la personne que vous représentez sera incluse dans la recherche, sa participation durera trois mois. Pendant deux mois, elle bénéficiera soit de la musicothérapie soit de l'entretien et pendant le mois suivant, nous mesurerons si l'efficacité de la musicothérapie se poursuit après que l'on ait arrêté les séances.

Pour que cet essai soit concluant, nous avons besoin de recruter 40 patients. Ces patients seront recrutés dans quatre maisons de retraite et deux services hospitaliers.

La personne que vous représentez participera à cinq visites sur les trois mois de participation. Une visite dite de pré-inclusion sera réalisée huit jours avant le début de la recherche et permettra de s'assurer que la personne que vous représentez souhaite participer. La visite d'inclusion marquera le début de l'essai et c'est à ce moment-là que la personne que vous représentez sera tirée au sort pour savoir si elle bénéficie de la musicothérapie ou bien si elle participera à la recherche en temps que témoin.

Elle bénéficiera de trois séances de musicothérapie (ou d'entretien) par semaine d'une durée approximative de 30 minutes. Au total, si la personne que vous représentez poursuit le protocole à son terme, elle aura bénéficié de 24 séances.

Les visites auront lieu tous les mois pendant 3 mois (3 visites au total à 1 mois, 2 mois et 3 mois). Elles seront réalisées par une psychologue qui notera le traitement prescrit, évaluera l'évolution des troubles du comportement, notera le degré de la qualité de vie de la personne que vous représentez et des personnes qui s'occupent d'elle. Toutes les semaines, le médecin de la maison de retraite ou du service hospitalier, après une concertation avec son équipe, évaluera la possibilité de diminuer le traitement par neuroleptique. Il ne saura pas si la personne que vous représentez bénéficie de musicothérapie ou bien si elle bénéficie d'entretien informel. Avec le tirage au sort, il s'agit d'une mesure qui permet au médecin d'évaluer la situation clinique sans être influencé par le fait de connaître le groupe dans lequel se trouve son patient. Sachant par exemple que ce dernier bénéficie de musicothérapie, il pourrait être tenté de diminuer le traitement alors que, en pratique courante, il ne l'aurait pas fait.

Pendant toute la durée de l'étude, la personne que vous représentez pourra participer aux autres activités auxquelles elle participait habituellement, elle pourra bénéficier de permissions si elle en avait auparavant. Elle pourra poursuivre ses autres traitements, la musicothérapie n'influençant pas la prise des autres thérapeutiques.

Qui peut participer ?

Pour être inclus, il faudra que la personne que vous représentez soit âgée de plus de 65 ans et qu'elle présente une sévérité de la maladie d'Alzheimer ou syndromes apparentés jugée de légère à modérément sévère. Il faudra bien sûr qu'elle soit traitée par neuroleptique.

Une fois recrutée, elle bénéficiera d'une première évaluation où seront recueillies certaines informations sociodémographiques comme son âge, son sexe, etc. La sévérité des troubles du comportement sera évaluée ainsi que les traitements prescrits. Il faudra que les troubles du comportement soient suffisamment sévères pour qu'elle soit retenue pour participer à la recherche.

Si la personne que vous représentez vit en maison de retraite, il faudra qu'elle ait intégré la structure depuis plus de trois mois. Il faudra que, dans le cadre de la maladie d'Alzheimer ou syndromes apparentés, elle soit traitée par le traitement spécifique depuis au moins six mois à dose stable.

Si vous acceptez la participation de la personne que vous représentez, que lui demandera-t-on ?

Voici de façon simplifiée, un tableau récapitulatif qui précise les différentes visites proposées ainsi que les échelles qui seront passées par la psychologue au moment de ces visites. Elles dureront en moyenne 1h30.

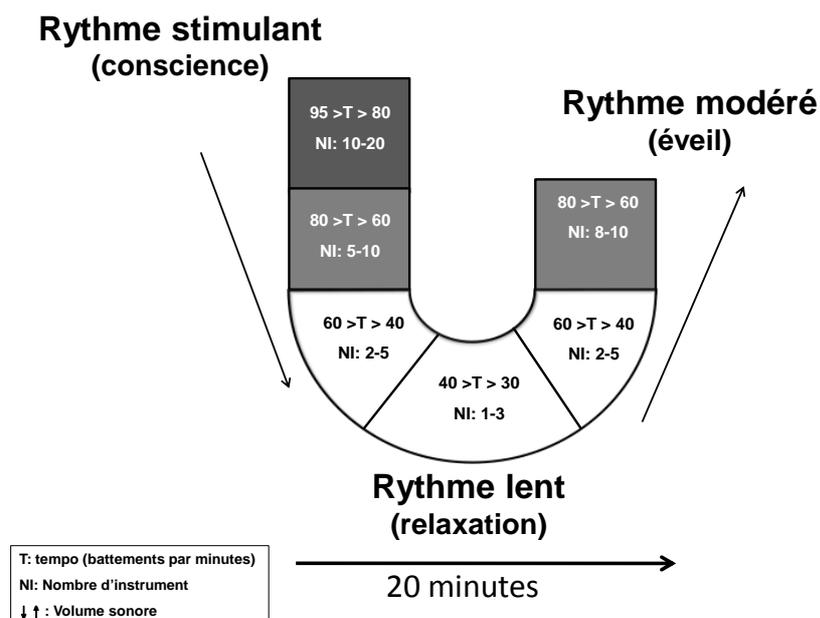
Le MMSE est qu'une échelle qui évalue les compétences cognitives globales. L'échelle de Cohen Mansfield (CMAI) et le Neuropsychiatric inventory version soignant (NPI-ES) sont deux échelles évaluant la sévérité des troubles du comportement.. Le QOL-AD est une échelle de qualité de vie.

	Pré inclusion T-1 (dans les 8 j avant T0)	Inclusion T 0	Visite T1 (1 mois)	VisiteT2 (2 mois)	Visite T3 (3 mois)
Consentement éclairé	✓				
Critères d'inclusion et de non inclusion	✓				
Critères diagnostiques	✓				
Données sociodémographiques		✓			
Traitements		✓	✓	✓	✓
MMSE	✓				✓
CMAI		✓	✓	✓	✓
NPI-ES		✓	✓	✓	✓
QOL-AD		✓	✓	✓	✓

Une technique de musicothérapie réceptive de type relaxation a été standardisée au CHRU de Montpellier : le montage en « U ». C'est cette technique qui sera utilisée ici. La séquence musicale, de 20 minutes, est décomposée en plusieurs phases qui amènent progressivement le patient à la détente selon la technique du montage en U (Fig.). L'effet agit par une réduction du rythme musical, de la formation orchestrale, des fréquences et du volume (phase descendante du « U »). À une phase de détente maximale (partie basse du « U ») succède une phase redynamisante (branche ascendante du « U »). L'ensemble des séquences musicales a été spécialement réalisé par la société d'édition musicale Music Care®.

La méthode proposée et les objectifs visés seront expliqués à la personne que vous représentez au cours d'un premier entretien réalisé par un soignant. Les œuvres musicales seront adaptées à ses goûts. Pendant le déroulement de l'étude, les personnels soignants rigoureusement formés auront à disposition des lecteurs multimédias (Tablet PC) avec un choix varié de séances de musicothérapie disponibles par le biais d'un programme créé par le service de communication du CHRU de Montpellier et la société Music Care®. Les soignants pourront sélectionner une séance de musicothérapie en fonction des goûts du patient. Le choix du style musical qui, dès la 1^{re} séance, répondra à la demande d'écoute de la personne que vous représentez, favorisera la personnalisation et la relation de confiance.

Pendant la séance, elle sera allongée sur un lit confortable. Des écouteurs sont fournis afin d'améliorer la qualité d'écoute. Le soignant participera à toute la durée de la séance.



Quels sont les bénéfices attendus? Quels sont les inconvénients possibles?

Les bénéfices les plus évidents résident dans le fait qu'un traitement pouvant être délétère est susceptible d'être diminué voire arrêté. La musicothérapie est connue pour ses vertus apaisantes et, à notre connaissance, il n'existe pas d'inconvénient à cette pratique. Les seules difficultés que nous pouvons envisager seraient la conséquence d'un refus de la personne que vous représentez qui pourrait s'agiter au moment où la musique débute ou que le casque lui est posé sur les oreilles.

Quelles sont les éventuelles alternatives médicales?

En dehors de la prescription des psychotropes, il n'existe pas d'autre alternative pharmacologique. Les autres stratégies non médicamenteuses n'ont pas été validées et n'ont pas fait la preuve scientifique de

leur efficacité. Elle ne sont à l'heure actuelle pas reconnues comme une stratégie incontournable par la communauté médicale.

Si la personne que vous représentez ne participe pas à la recherche, elle bénéficiera des soins habituels.

Quelles sont les modalités de prise en charge médicale?

Pendant toute la durée de la recherche, la personne que vous représentez bénéficiera de la même prise en charge dont elle bénéficiait avant d'être inclus. A la fin de la recherche, si la personne que vous représentez le désire, les séances de musicothérapie pourront être poursuivies si l'établissement d'hébergement dispose de la possibilité de poursuivre la location du matériel nécessaire à la réalisation de cette prise en charge. En cas d'arrêt prématuré de cette recherche, en dehors de tout protocole de ce type, la personne que vous représentez, si la structure d'hébergement dispose du matériel, pourra à nouveau bénéficier de la musicothérapie si elle le souhaite.

Quels sont les droits de la personne que vous représentez?

Le médecin de la maison de retraite qui suit la personne que vous représentez dans le cadre de cette étude doit lui fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. La personne que vous représentez a la possibilité de se retirer de la recherche à quelque moment que ce soit, et pour quelque motif que ce soit, sans aucune conséquence de quelque nature que ce soit, sans aucune conséquence sur une prise en charge ou une surveillance médicale. Elle continuera à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien sa surveillance future.

Dans le cadre de la recherche biomédicale que le CHU de Toulouse propose à la personne que vous représentez, un traitement informatique de ses données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales la concernant seront transmises au promoteur de la recherche (CHU Toulouse) ou éventuellement aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. L'utilisation de l'ensemble des données la concernant se fera uniquement à des fins de recherche médicale. Ces données seront identifiées par un code et/ou ses initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères. Toutes les informations seront couvertes par le secret médical le plus absolu.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, la personne que vous représentez dispose à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées la concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Elle dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Elle peut également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de son choix à l'ensemble de ses données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui la suit dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité.

Tous les frais supplémentaires liés à la recherche sont pris en charge par le promoteur.

La personne que vous représentez doit bénéficier d'un régime de sécurité sociale ou équivalent.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer II, le 07/02/2013 et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 02/01/2013 (art L1121-4 du code de la santé publique),

- le promoteur de cette recherche, le CHU de Toulouse, a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la société HDI Gerling, Tour Opus 12, La Défense 9 77 Esplanade du Général de Gaulle 92914 Paris la Défense cedex N° adhésion 1006664812002010998,
- lorsque cette recherche sera terminée, la personne que vous représentez sera tenue informée personnellement des résultats globaux par le médecin investigateur médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si elle le souhaite (art L1122-1 du code de la santé publique).

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser aux médecins investigateurs toutes les questions que vous désirez. Après avoir disposé d'un délai de réflexion suffisant, si vous acceptez que la personne que vous représentez participe à cette étude, vous devrez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Nous vous remercions de l'attention que vous avez porté à la lecture de document.

Coordonnées du médecin investigateur coordonnateur de l'étude PRE-MUSICAL :

Docteur Christophe ARBUS
Service de Psychiatrie adulte
Hôpital Purpan-Casselardit
31059 Toulouse
Tél : 05 34 55 75 10
Télécopie : 05 34 55 75 15
Courriel : arbus.c@chu-toulouse.fr

October 5th 2015

IMPACT OF MUSIC THERAPY ON PRESCRIPTION OF NEUROLEPTICS IN ALZHEIMER'S DISEASE ASSOCIATED WITH BEHAVIOURAL DISORDERS.

Summary: Neuroleptics are commonly used on behavioural disorders in Alzheimer's disease.

Nevertheless, these treatments are harmful in this population and have a modest efficacy.

There is a major interest in non pharmacological therapies in the management of behavioural symptoms. This study is a comparative, controlled, randomised, single-blinded study. The treated group (n=17) participated in weekly sessions of individual, receptive music therapy. The control group (n = 17) participated under the same conditions in discussion about personal photos or news. We assessed doses of neuroleptics, NPI and Cohen-Mansfield's scales at the beginning of the study and at 1 month, 2 months and 4 weeks after the end of the study.

There is no significant reduction of neuroleptic in the music therapy group compared with the control group ($p=0,69$). There is a significant improvement of NPI scale in the control group ($p=0,007$) but no significant improvement of Cohen-Mansfield scale in the 2 groups.

We have shown the feasibility and reproducibility of our study. This study needs to be completed by further studies with a bigger sample.

Key words: Alzheimer's disease, Music therapy, behavioural disorders, Neuroleptics.

**IMPACT DE LA MUSICOTHÉRAPIE SUR LA PRESCRIPTION DE
NEUROLEPTIQUES DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER OU SYNDROMES
APPARENTÉS COMPLIQUÉS DE COMPORTEMENTS PRODUCTIFS.**

Résumé : Les neuroleptiques sont fréquemment prescrits chez les patients atteints de maladie neurodégénérative présentant des symptômes psycho-comportementaux. Cependant, ces traitements sont nocifs dans cette population et ont une efficacité très modeste. Devant ce constat, la prise en charge des maladies neurodégénératives par les thérapies non pharmacologiques est en plein essor. La musicothérapie suscite un intérêt croissant dans le traitement de ces symptômes.

L'objectif de l'étude est de montrer que la musicothérapie permet de diminuer un traitement neuroleptique chez des patients atteints de syndrome démentiel compliqué d'agitation.

Méthode : Essai comparatif, contrôlé, randomisé en deux groupes, en simple aveugle, multicentrique. Le groupe musicothérapie (n=17) bénéficie de 3 séances de musicothérapie réceptive par semaine pendant 8 semaines. Le groupe contrôle bénéficie dans les mêmes conditions de séances de discussion autour de l'actualité ou de photos personnelles. La posologie de neuroleptique est notée à l'inclusion, à 1 mois, à 2 mois du traitement et 1 mois après l'arrêt des séances. Nous avons évalué l'agitation à travers les échelles Cohen-Mansfield et NPI-ES.

Résultats : Il n'y a pas de différence significative en terme de réduction de posologie de neuroleptique entre le groupe expérimental et le groupe contrôle ($p=0,69$). Dans les 2 groupes, on observe que l'aire sous la courbe, qui est le reflet de la variation de posologie du neuroleptique est de 0,9 ce qui signifie qu'en moyenne sur la durée de l'étude la posologie est légèrement inférieure à la posologie initiale. On observe une amélioration significative des scores à l'échelle NPI dans le groupe contrôle ($p=0,007$) mais pas de différence significative entre les 2 groupes à l'échelle Cohen-Mansfield ($p=0,11$).

Conclusion : Dans notre étude, nous n'observons pas de réduction significative de neuroleptique dans le groupe expérimental comparé au groupe contrôle. Nous avons cependant montré la faisabilité de notre étude et sa reproductibilité. Notre travail doit être complété par d'autres études à plus grandes échelles.

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Musicothérapie, Neuroleptiques, Troubles du comportement, Comportements productifs.

Discipline administrative : Médecine spécialisée clinique.

Intitulé et adresse de l'U.F.R ou du laboratoire : Université Toulouse III-Paul Sabatier. Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7.

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Christophe ARBUS.