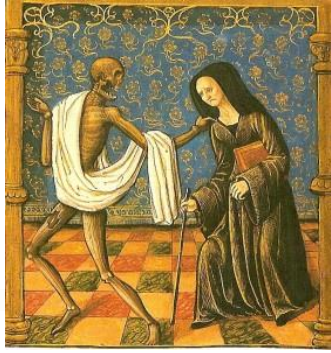
Psychogériatrie : quelles approches médicamenteuses ?

PLAN



- **PARTIE I :** Psychotropes appropriés ou potentiellement non appropriés chez la personne âgée,
- **PARTIE II :** Psychotropes et logique pharmacoclinique en psychogériatrie - par classes
  - anxiolytiques, antipsychotiques, antidépresseurs
- **PARTIE III :** Psychotropes et logique pharmacoclinique en psychogériatrie - par situations cliniques
- **PARTIE IV :** Effets anticholinergiques & psychogériatrie

PARTIE I :

Psychotropes appropriés ou potentiellement non appropriés chez la personne âgée

Psychotropes appropriés ou potentiellement inappropriés chez la personne âgée

Pragmatisme médical

Vision clinique
= raisonnement symptomatologique fondé sur les bénéfices espérés

Intérêt (prioritaire) sur (la prescription) des **traitements appropriés**

Pragmatisme pharmaceutique

Vision qualiticienne
= raisonnement d'anticipation fondé sur l'iatrogénie

Intérêt (prioritaire) sur (la détection) des **traitements inappropriés**

Psychotropes appropriés ou potentiellement inappropriés chez la personne âgée

Pragmatisme médical

Pragmatisme pharmaceutique

2 grilles de lecture

Comment les concilier ?
Comment intervenir ?

Psychotropes appropriés ou potentiellement inappropriés chez la personne âgée

RATIONNEL DE LECTURE COTE PHARMACIEN :

- **Trouver des listes (« détecter »),**
- **Trouver des recommandations (parfois)**

NB : attention aux données traduites non transposables…

Psychotropes appropriés ou potentiellement inappropriés chez la personne âgée

Les listes… souvent :

- Utiles / indispensables pour l'**apprentissage** (information de 1er degré),
- **Rassurantes** pour la suite (fonction de pense-bête)

- Instaurent un dialogue déséquilibré avec le prescripteur : revendication qualiticienne globale, **déconnectée de la réalité clinique**,
- Parfois porteuses même de **messages erronés** si volonté de les rendre applicables « à tous prix », à toutes les situations…

Psychotropes appropriés ou potentiellement inappropriés chez la personne âgée

ELSEVIER MASSON

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

la revue de médecine interne

La Revue de médecine interne 30 (2009) 592–601

Mise au point

Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française

Potentially inappropriate medications in the elderly: Interest of a list adapted to the French medical practice

M.-L. Laroche [a], F. Bouthier [b], L. Merle [a], J.-P. Charmes [b,*]

[a] *Service de pharmacologie-toxicologie, centre régional de pharmacovigilance, hôpital Dupuytren, CHU de Limoges, 87042 Limoges cedex, France*

[b] *Service de soins de suite gériatriques, hôpital Rebeyrol, CHU de Limoges, 87042 Limoges cedex, France*

Disponible sur Internet le 23 septembre 2008

Psychotropes appropriés ou potentiellement inappropriés chez la personne âgée

Tableau 1
Liste française des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques				
4	Antidépresseurs imipraminiques : clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine, imipramine	Anafranil®, Défanyl®, Laroxyl®, Elavil®, Ludiomil®, Prothiaden®, Quitaxon®, Surmontil®, Tofranil®	Effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. Les antidépresseurs imipraminiques semblent plus efficaces que les IRS sur certaines dépressions, toutefois le rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées est moins favorable. Prescription de 2e intention	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
5	Neuroleptiques phénothiazines : chlorpromazine, fluphénazine, propériciazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, perphénazine	Largactil®, Moditen®, Modécate®, Neuleptil®, Nozinan®, Piportil®, Tercian®, Trilifan Retard®	Effets anticholinergiques. Prescription de 2e intention	Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre (clozapine, rispéridone, olanzapine, amisulpride, quiétapine), méprobamate
6	Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques : doxylamine, acéprométazine en association, alimémazine	Donormyl®, Noctran®, Mépronizine®, Théralène®	Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition	Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune

Psychotropes appropriés ou potentiellement inappropriés chez la personne âgée

Tableau 1
Liste française des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus

Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable			
Anxiolytiques, hypnotiques 10	Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (≥ 20 heures) : bromazépam, diazépam, chlordiazépoxide, prazépam, clobazam, nordazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clorazépate, clorazépate–acépromazine, aceprométazine, estazolam	Lexomil®, Valium®, Novazam®Gé, Librax®, Lysanxia®, Urbanyl®, Nordaz®, Victan®, Mogadon®, Rohypnol®, Tranxene®, Noctran®, Nuctalon®	Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (somnolence, chute. . .)	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune

Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Association de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique : 2 ou plus de 2 benzodiazépines ou apparentés ; 2 ou plus de 2 neuroleptiques ; 2 ou plus de deux antidépresseurs		Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables	Pas d'association
Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques avec des anticholinestérasiques		Association non logique puisqu'elle conduit à donner conjointement un médicament bloquant les récepteurs muscariniques et un médicament qui élève le taux d'acétylcholine au niveau synaptique. Existence d'effets anticholinergiques, diminution de l'efficacité des anticholinestérasiques	Pas d'association

Psychotropes appropriés ou potentiellement inappropriés chez la personne âgée

NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie (2015) 15, 323–336

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

THÉRAPEUTIQUE

Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française

STOPP/START.v2 criteria: Adaptation into French language

P.O. Lang[a,*,b], M. Dramé[c,d], B. Guignard[e], R. Mahmoudi[d,f], I. Payot[g], J. Latour[g], E. Schmitt[h], T. Pepersack[i], N. Vogt-Ferrier[j], Y. Hasso[k], O. Dalleur[l,m], B. Boland[n,o]

Section D : Système nerveux central et psychotropes

D1. Un antidépresseur tricyclique en présence d'une démence, d'un glaucome à angle aigu, d'un trouble de conduction cardiaque, d'un prostatisme/antécédent de globe vésical - [risque d'aggravation par effet anticholinergique]

D2. Un antidépresseur tricyclique en traitement de première intention pour une dépression - [risque accru d'effets secondaires par rapport aux inhibiteurs sélectifs de recapture sélectifs (ISRS)]

D3. Un neuroleptique à effet anticholinergique modéré à marqué (chlorpromazine, (*clozapine), flupentixol, fluphénazine, pipotiazine, ~~promazine~~, zuclopenthixol** en présence d'un prostatisme ou d'un antécédent de globe vésical — [risque de globe vésical]**

**** Pas de CI : mais effets anticholinergiques comme pour olanzapine, loxapine, etc…***

*****ne figurent pas les autres phénothiazines pourtant CI : cyamémazine, lévomépromazine, propériciazine)***

D4. Un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS) en présence d'une hyponatrémie (Na^+ < 130 mmol/L) concomitante ou récente - [risque d'exacerbation ou de récidive de l'hyponatrémie]

D5. Une benzodiazépine depuis plus de 4 semaines — [un traitement prolongé par benzodiazépine n'est pas indiqué (critère A1) ; risques de sédation, de confusion, de troubles de l'équilibre, de chute et/ou d'accident de la route. Après 2 semaines, toute prise de benzodiazépine devrait être diminuée progressivement puisqu'il existe une tolérance de l'effet thérapeutique et un risque de syndrome de sevrage]

D6. Un neuroleptique (autre que la quétiapine ou la clozapine) en présence d'un syndrome parkinsonien ou d'une démence à corps de Lewy - [risque d'aggravation sévère des symptômes extrapyramidaux]

D7. Un médicament à effet anticholinergique en traitement des effets extrapyramidaux induits par un neuroleptique - [risque d'effets anticholinergiques]

D8. Un médicament à effet anticholinergique en présence d'une démence ou/et d'un syndrome confusionnel - [risque d'exacerbation des troubles cognitifs]

D9. Un neuroleptique chez un patient présentant des symptômes psycho-comportementaux associés à une démence, à moins que ces symptômes soient sévères et que l'approche non pharmacologique ait échoué - [risque accru de thrombose cérébrale et de décès]

D10. Un neuroleptique pour insomnies (à moins qu'elles ne soient dues à une psychose ou une démence) - [risques de confusion, d'hypotension, d'effets secondaires extrapyramidaux, de chute]

D11. Un inhibiteur de l'acétylcholinestérase en présence d'un antécédent de bradycardie persistante (< 60 bpm), de bloc de conduction cardiaque, de syncopes récidivantes inexpliquées, de médicament bradycardisant (β-bloquant, digoxine, diltiazem, vérapamil) ou d'asthme — [risque de troubles sévères de la conduction cardiaque, de syncope, d'accident, de bronchospasme]

D12. Une phénothiazine comme neuroleptique de première ligne (à l'exception ~~de la prochlorpérazine pour nausées, vomissements et vertiges~~ ; de la chlorpromazine pour hoquet persistant ; de la lévomépromazine comme antiémétique en soins palliatifs) — [effets sédatifs et anticholinergiques sévères ; des alternatives plus sûres existent] *** pb d'adaptation des données US***

D13. La L-dopa ou un agoniste dopaminergique pour des tremblements essentiels bénins ou pour un syndrome parkinsonien — [pas de preuve d'efficacité]

D14. Un antihistaminique de première génération dans tous les cas — [d'autres antihistaminiques plus sûrs sont disponibles]

Liste préférentielle de médicaments adaptés au sujet âgé en EHPAD

omedit Normandie

ars Agence Régionale de Santé Normandie

Médicaments à visée PSYCHIATRIQUE

Médicaments inappropriés chez le sujet âgé de 75 ans et plus & recommandations de bon usage

••• Médicaments inappropriés chez le sujet âgé de 75 ans et plus

** - Neuroleptiques Phénotiaziniques : Chlorpromazine (LARGACTIL), Fluphénazine (MODECATE), Propériciazine (NEULEPTIL), Lévomépromazine (NOZINAN), Pipotiazine (PIPORTIL), Cyamemazine (TERCIAN) :

> Propriétés anticholinergiques élevées (risque de confusion mentale et de rétention urinaire). Eviter de prescire en 1ère intention.

*** pas que les phénothiazines :* manque zuclopenthixol et flupentixol

- Clozapine (LEPONEX) :
  > Risque élevé d'agranulocytose et de myocardite.
  > Risque d'hypotension orthostatique et de chute.
  > Propriétés anticholinergiques élevées (risque de confusion mentale et de rétention urinaire).
  > Effets indésirables extrapyramidaux (parkinsonisme).

- Olanzapine (ZYPREXA) :
  > Effets indésirables extrapyramidaux (parkinsonisme).

- Benzodiazépines et apparentés à demi-vie longue (> 20h) : Bromazepam (LEXOMIL), Diazepam (VALIUM), Prazépam (LYSANXIA), Clobazam (URBANYL), Nordazepam (NORDAZ), Loflazépate (VICTAN), Nitrazépam (MOGADON), Flunitrazépam (ROHYPNOL), Clorazépate (TRANXENE), Estazolam (NUCTALON) :
  > Action plus marquée avec l'âge et augmentation du risque d'effets indésirables (sédation excessive et chutes).

- Antidépresseurs imipraminiques : Clomipramine (ANAFRANIL), Amoxapine (DEFANYL), Amitryptyline (LAROXYL, ELAVIL), Maprotiline (LUDIOMIL), Dosulepine (PROTHIADEN), Doxepine (QUITAXON), Trimipramine (SURMONTIL), Imipramine (TOFRANIL) :
  > Propriétés anticholinergiques élevées (risque de confusion mentale et de rétention urinaire). Eviter de prescire en 1ère intention.
  > Effets indésirables cardiovasculaires fréquents.
  > Rapport bénéfice/risque défavorable chez le sujet âgé.

- Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : Paroxétine (DEROXAT), Fluoxétine (PROZAC), Citalopram (SEROPLEX), Escitalopram (SEROPRAM), Fluvoxamine (FLOXIFRAL), Sertraline (ZOLOFT) :
  > Attention au syndrome inapproprié d'hormone antidiurétique.
  > Surveillance de la natrémie à l'instauration et à chaque changement de dosage. > Attention au risque suicidaire en début de traitement.
  - Préférer Sertraline (ZOLOFT), Citalopram (SEROPRAM) ou Escitalopram (SEROPLEX) : molécules dépourvues d'activité anticholinergique
  - Fluoxetine (PROZAC) : inapproprié chez le sujet âgé en raison de sa longue demi-vie
  - Paroxétine (DEROXAT): inapproprié chez le sujet âgé en raison du risque d'apparition de syndrome extra-pyramidal

••• Recommandations

- Neuroleptiques typiques et atypiques :
  > Eviter l'utilisation dans les troubles du comportement du sujet âgé dément: augmentation de la mortalité et du risque d'AVC.
  > Réaliser un ECG à l'instauration du traitement pour mesurer l'espace QT.
- Benzodiazépines :
  > Si recours aux benzodiazépines, privilégier celles ayant une demi-vie courte à des posologies réduites de moitié par rapport aux posologies usuelles utilisées chez l'adulte.

••• Informations utiles

- Pour plus d'information se référer aux fiches suivantes du guide « Qualité de la prise en charge médicamenteuse en EHPAD » :
  > Fiche 14 : Benzodiazépines et apparentés.
  > Fiche 16 : Neuroleptiques, Maladie d'Alzheimer et démences apprentées.

	Modalités de préparation (écrasement comprimé / ouverture gélule)	Modalités d'administration	Alternative galénique
CLOZAPINE cp. 25 et 100 mg *(LEPONEX)*			Non
HALOPÉRIDOL sol. buv. 2mg/ml fl. 15 et 195 ml *(HALDOL sol. buv.)*	NA		Haloperidol injectable 5mg/1ml
LITHIUM cp. 250 mg et cp. LP 400 mg *(TERALITHE)*			Non
LOXAPINE cp. 25, 50 et 100 mg *(LOXAPAC)*			Loxapac sol. buv. 25 mg/ml fl. 30 et 60 ml

Remarques et posologie standard adaptée chez le sujet âgé	Adaptation à la fonction rénale	
• Utilisé dans la psychose chez le sujet parkinsonien. • Prescription initiale hospitalière. • Bilan hématologique obligatoire avant l'instauration du traitement et tous les mois (Risque d'agranulocytose). • Bilan cardiaque (ECG) avant l'instauration. • Démarrer par la dose la plus faible.	●	**CLOZAPINE** cp. 25 et 100 mg *(LEPONEX)*
• Pas plus de 2 mg par jour chez le sujet âgé, uniquement en dernier recours en cas d'échec aux autres traitements (pharmacologique et non pharmacologique). • Risque de sédation et d'hypotension orthostatique. • Augmentation de la mortalité chez le sujet âgé dément.	●	**HALOPÉRIDOL** sol. buv. 2mg/ml fl. 15 et 195 ml *(HALDOL sol. buv.)*
• Administrer au cours d'un repas. • La posologie doit être individualisée pour chaque malade selon les concentrations sanguines et la réponse clinique. • La lithiémie minimale efficace recommandée est de 0,5 à 0,8 mEq/litre.	● Contre indication absolue	**LITHIUM** cp. 250 mg et cp. LP 400 mg *(TERALITHE)*
• Chez le sujet âgé, posologie entre 37,5 et 100 mg/j. • Attention, risque de sédation et d'hypotension orthostatique.	● Précaution d'emploi en cas d'insuffisance rénale chronique	**LOXAPINE** cp. 25, 50 et 100 mg *(LOXAPAC)*

	Modalités de préparation (écrasement comprimé / ouverture gélule)	Modalités d'administration	Alternative galénique
OLANZAPINE cp. 5 ; 7,5 et 10 mg et cp. orodisp. 5, 10, 15 et 20 mg *(ZYPREXA et ZYPREXA VELOTAB et génériques)*	Pour les cp. enrobés : privilégier la forme orodisp.		Forme orodisp.
RISPERIDONE cp. 1, 2 et 4 mg et cp. orodisp. 0,5 ; 1, 2 ,3 et 4 mg *(RISPERDAL, RISPERDALoro et génériques)*	Pour les cp. enrobés : privilégier la forme orodisp.		Risperdal sol. buv. 1mg/ml fl. 30, 60 et 120 ml
TIAPRIDE cp. 100 mg *(TIAPRIDAL et génériques)*			Tiapridal 5mg/goutte fl. 30 ml

Remarques et posologie standard adaptée chez le sujet âgé	Adaptation à la fonction rénale	
• Une dose de 5 mg/j doit être envisagé chez le sujet âgé de plus de 65 ans. • Administrer à heure fixe. • Risque de diabète induit.	🟢 Risque de syndrome malin en cas d'insuffisance rénale aigue	**OLANZAPINE** cp. 5 ; 7,5 et 10 mg et cp. orodisp. 5, 10, 15 et 20 mg *(ZYPREXA et ZYPREXA VELOTAB et génériques)*
• Indiqué dans la schizophrénie, les accès maniaques et l'agressivité persistante chez le patient présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère : une posologie initiale de 0,25 mg deux fois par jour est recommandée. • Assurer une hydratation suffisante. • Risque d'AVC et d'accidents ischémiques. • Attention à l'association au Furosémide : mortalité plus élevée chez le sujet dément.	🟠🔴 Indépendamment de l'indication, les posologies initiale et d'entretien doivent être divisées par deux	**RISPERIDONE** cp. 1, 2 et 4 mg et cp. orodisp. 0,5 ; 1, 2 ,3 et 4 mg *(RISPERDAL, RISPERDALoro et génériques)*
• Chez le sujet âgé, le traitement sera instauré à dose faible, 50 mg 2 fois par jour, la posologie de 200 à 300 mg/jour sera atteinte progressivement. • ECG conseillé avant l'instauration pour mesurer l'espace QT.	🔴 Si 11 ml/min < ClCr < 20 ml/min : posologie initiale à 25 mg/j, max 150 mg/j. Si ClCr < 10 ml/min : 12,5 mg/j, max 75 mg/j	**TIAPRIDE** cp. 100 mg *(TIAPRIDAL et génériques)*

BENZODIAZÉPINES

	Modalités de préparation (écrasement comprimé / ouverture gélule)	Modalités d'administration	Alternative galénique
ALPRAZOLAM cp. 0,25; 0,5 et 1 mg *(XANAX et génériques)*			Non
OXAZÉPAM cp. 10 et 50 mg *(SERESTA)*			Non
~~**ZOLPIDEM** cp. 10 mg *(STILNOX et génériques)*~~			Non
~~**ZOPICLONE** 3,75 et 7,5 mg *(IMOVANE et génériques)*~~			Non

Remarques et posologie standard adaptée chez le sujet âgé	Adaptation à la fonction rénale	
• Chez le sujet âgé, diminuer la posologie de moitié : utiliser des comprimés à 0,25 ou 0,5 mg sans jamais dépasser 2mg/j. • Traiter sur une durée la plus courte possible.	Risque d'accumulation, réduire la posologie de moitié	**ALPRAZOLAM** cp. 0,25; 0,5 et 1 mg *(XANAX et génériques)*
• Chez le sujet âgé, diminuer la posologie de moitié : 10 à 20 mg/prise 3 à 4 fois par jours sans dépasser 60 mg/j. • Traiter sur une durée la plus courte possible.	Risque d'accumulation, réduire la posologie de moitié	**OXAZÉPAM** cp. 10 et 50 mg *(SERESTA)*
• Chez le sujet âgé, diminuer la posologie de moitié : 5 mg/prise avant le couché. • Traiter sur une durée la plus courte possible.	5 mg/j max	~~**ZOLPIDEM** cp. 10 mg *(STILNOX et génériques)*~~
• Chez le sujet âgé, diminuer la posologie de moitié : 3,75 mg/prise avant le couché. • Traiter sur une durée la plus courte possible.	3,75 mg/j max	~~**ZOPICLONE** 3,75 et 7,5 mg *(IMOVANE et génériques)*~~

	Modalités de préparation (écrasement comprimé / ouverture gélule)	Modalités d'administration	Alternative galénique
CITALOPRAM cp. 20 mg *(SEROPRAM et génériques)*	Pas de données		Seropram sol. buv. 40 mg/ml fl. 12 ml
ESCITALOPRAM cp. 5, 10, 15 et 20 mg *(SEROPLEX)*		Pas de jus de pamplemousse	Seroplex sol. buv. 20 mg/ml fl. 15 ml
MIANSÉRINE 10, 30 et 60 mg *(MIANSERINE)*		PA anesthésique au niveau des muqueuses	Non
MIRTAZAPINE cp. et cp. orodisp. 15 mg *(NORSET et génériques (forme orodisp.))*			Norset sol. buv. 15 mg/ml fl. 60 ml

Remarques et posologie standard adaptée chez le sujet âgé	Adaptation à la fonction rénale	
Chez le sujet âgé, début à 10 mg la première semaine puis augmenter sans jamais dépasser 20mg/jour.	Prudence en cas de ClCr < 30ml/min (RCP)	**CITALOPRAM** cp. 20 mg *(SEROPRAM et génériques)*
Chez le sujet âgé, débuter à 5 mg/j avec possibilité d'augmenter à 10 mg/j max en fonction de la réponse clinique.	Prudence en cas de ClCr < 30ml/min (RCP)	**ESCITALOPRAM** cp. 5, 10, 15 et 20 mg *(SEROPLEX)*
• Posologie recommandée chez le sujet âgé : entre 15 mg/j et 45 mg/j réparti en 3 prises. • Risque d'agranulocyose (précaution d'emploi sujet âgé).		**MIANSÉRINE** 10, 30 et 60 mg *(MIANSERINE)*
• Administrer le soir avant le coucher. • Posologie usuelle entre 15 et 45 mg/j en une ou deux prises. • Attention aux vagues de chaleur. • Chez le sujet âgé, risque d'hyponatrémie.	Précaution d'emploi	**MIRTAZAPINE** cp. et cp. orodisp. 15 mg *(NORSET et génériques (forme orodisp.))*

	Modalités de préparation (écrasement comprimé / ouverture gélule)	Modalités d'administration	Alternative galénique
PAROXÉTINE cp. 20 mg *(DEROXAT et génériques)*			Deroxat susp. buv. 20mg/10ml fl. 150 ml
SERTRALINE gél. 25 et 50 mg *(ZOLOFT)*			Non
VENLAFAXINE cp. 50 mg *(Venlafaxine gnr)*			Non
VENLAFAXINE gél. 37,5 et 50 mg **LP** *(EFFEXOR et génériques)*			Non

Remarques et posologie standard adaptée chez le sujet âgé	Adaptation à la fonction rénale	
• Administrer le matin au cours d'un repas. • La posologie initiale est la même que chez l'adulte, soit 20 mg/j sans jamais dépasser 40mg/j en entretien.	🔴 10 mg/j	**PAROXÉTINE** cp. 20 mg *(DEROXAT et génériques)*
Chez le sujet âgé, la dose doit être soigneusement adaptée en raison du risque accru d'hyponatrémie.	🟢	**SERTRALINE** gél. 25 et 50 mg *(ZOLOFT)*
• Administrer à heure fixe au cours d'un repas. • Instauration du traitement à la posologie minimale efficace : entre 37,5 et 75 mg/j en une prise. • Chez le sujet âgé, risque d'hyponatrémie.	🔴 Réduction de 50% de la posologie	**VENLAFAXINE** cp. 50 mg *(Venlafaxine gnr)*
• Administrer à heure fixe au cours d'un repas. • Instauration du traitement à la posologie minimale efficace : entre 37,5 et 75 mg/j en une prise. • Chez le sujet âgé, risque d'hyponatrémie.	🔴 Réduction de 50% de la posologie	**VENLAFAXINE** gél. 37,5 et 50 mg **LP** *(EFFEXOR et génériques)*

Psychotropes appropriés ou potentiellement inappropriés chez la personne âgée

Synthèse sur ces connaissances :

- Bénéfique pour connaître les grandes lignes :
  - À côté de quoi il ne faut pas passer… (erreurs, méconnaissance),
  - Ce qui nécessite un engagement du prescripteur en connaissance de cause si maintenu…

- Grilles de lecture « généraliste » = adapté davantage pour pharmaciens / généralistes / gériatres ?

Mais possibilité pour le pharmacien d'aller au-delà…
ou comment rendre « applicables » ses connaissances… ?

Psychotropes appropriés ou potentiellement inappropriés chez la personne âgée

RATIONNEL DE LECTURE COTE MEDECIN :

- Prescrire face à des symptômes,
- Trouver des recommandations (parfois),
- S'appuyer des « situations comparables » (« données pragmatiques », souvent),

NB : attention à la qualité des données trouvées dans la littérature et à la réelle transposabilité des « situations comparables »…

Psychotropes appropriés ou potentiellement inappropriés chez la personne âgée

Les « situations cliniques »… souvent :

- Comme de « grandes entités cliniques », prises en soin avec un bagage de connaissance issu :
  - De la formation initiale et ultérieure,
  - De l'expérience tirée de la « confrontation des pratiques » / « apprentissage par la clinique » (essentiellement),

Difficile à remettre en question par le prescripteur lui-même
⇒ Nécessité pour le pharmacien de « rendre audible » son avis,
⇒ Au-delà « d'avis plaqués » et de connaissance de « listes »…

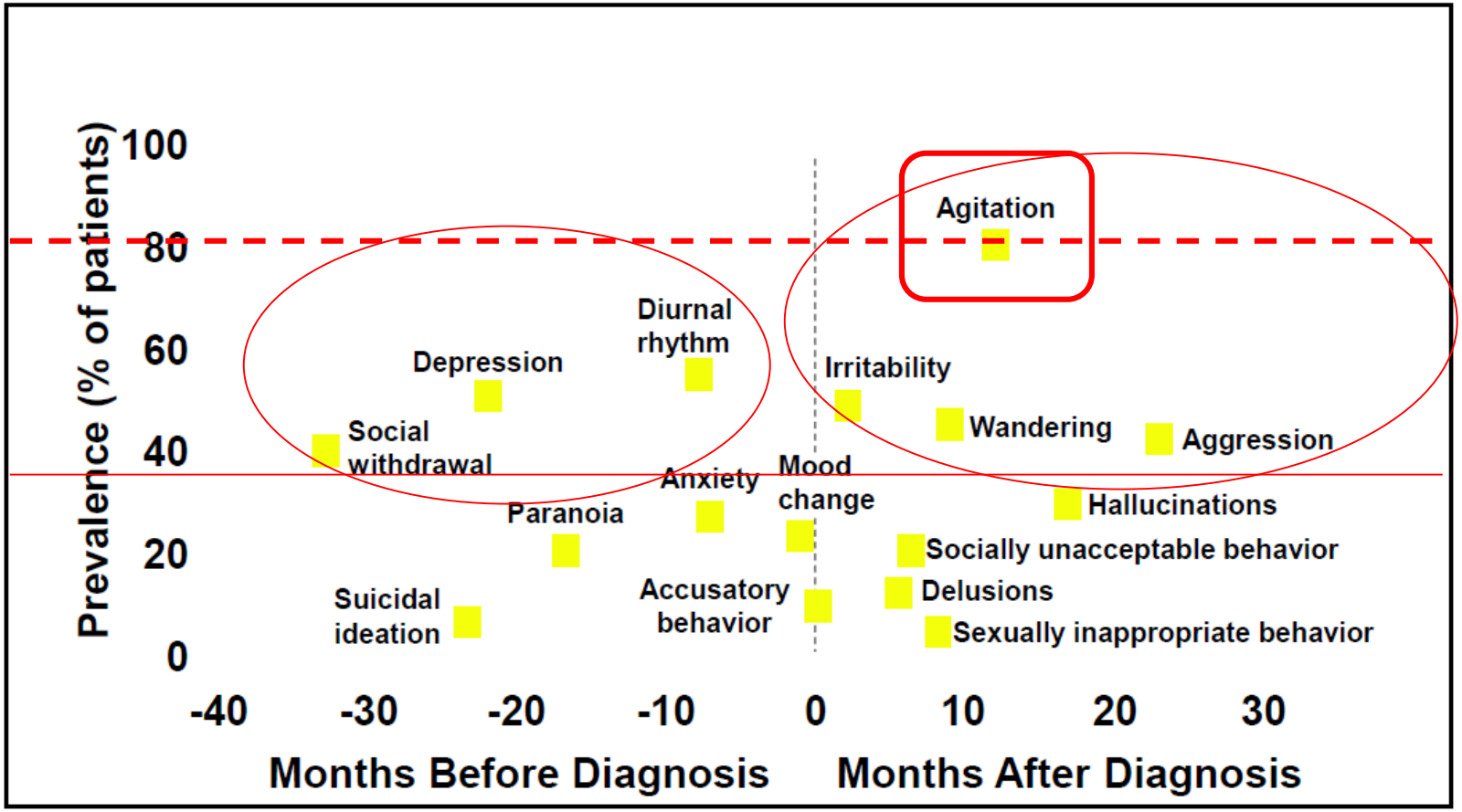
Démences et états d'agitation

Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD)

Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD)

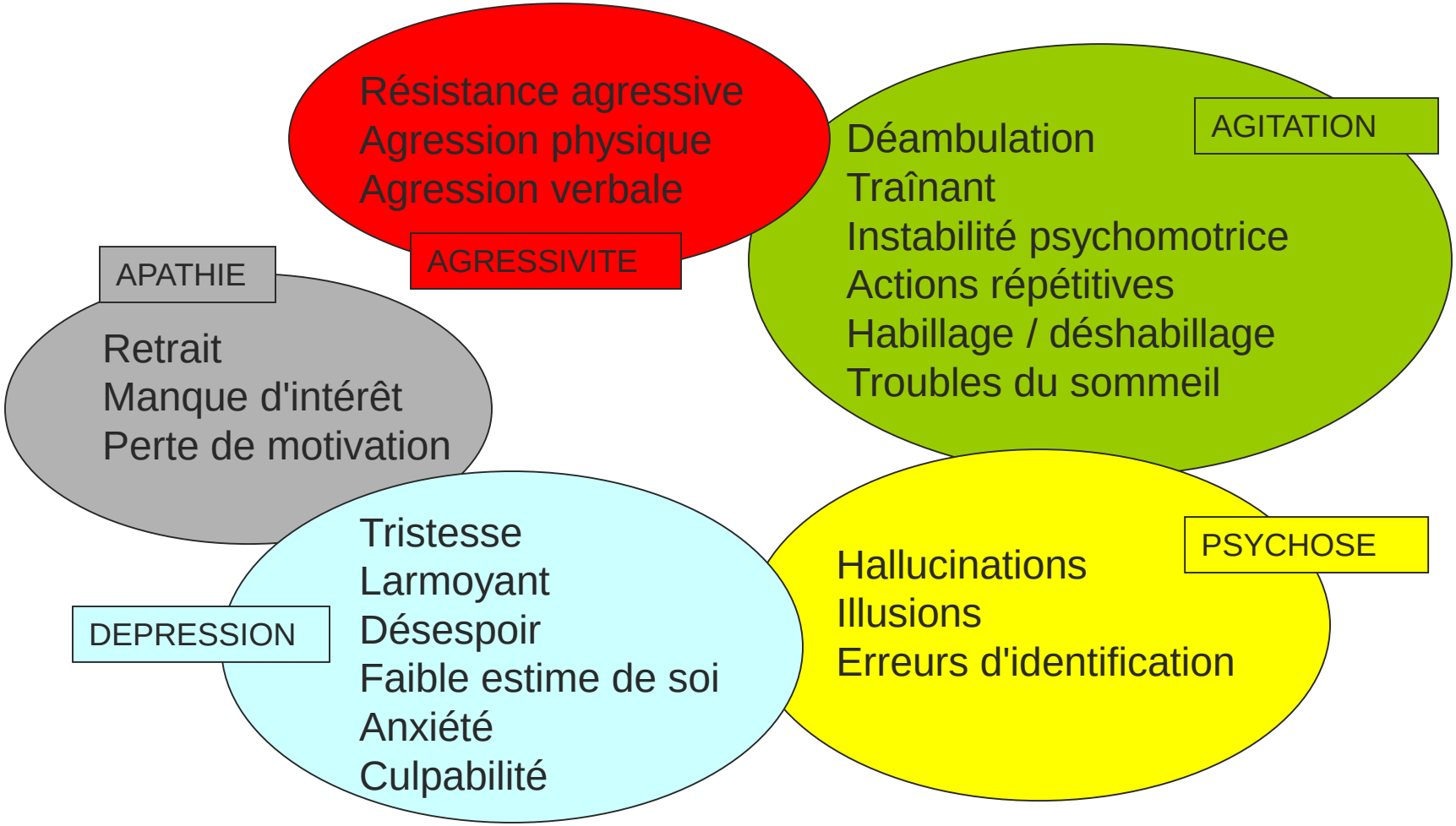
= fonctionne comme une « grande entité » diagnostique
au-delà de la connaissance fine du trouble sous-jacent potentiel…

Prévalence et moment d'apparition des **symptômes comportementaux et psychologiques de la démence** (SCPD)



Adapted from Jost BC, Grossberg GT. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44:1078-1081.

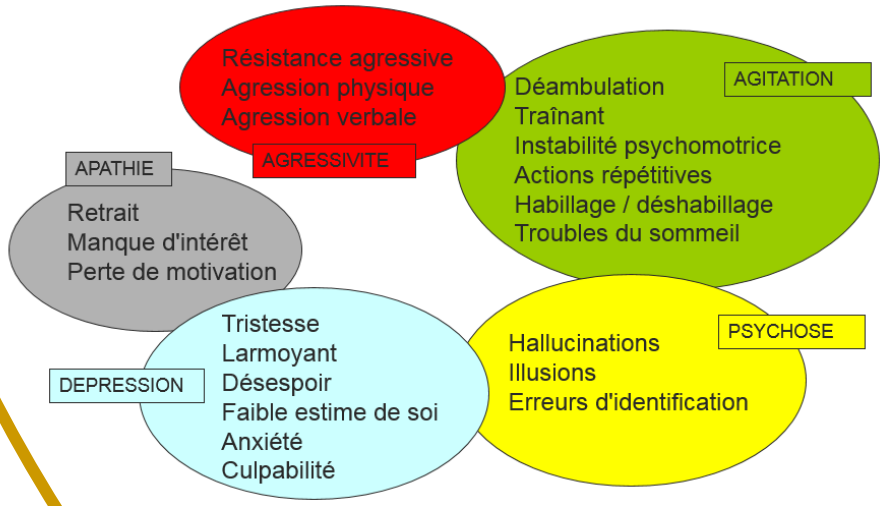
Ensembles ou groupes des SCPD



Adapté de McShane RH. What are the syndromes of behavioral and psychological symptoms of dementia? Int Psychogeriatr 2000;12 Suppl 1:147–53.

Ensembles ou groupes des SCPD

Regroupe des « indications » multiples (dépression, état psychotique) et peut impliquer des prescriptions multiples…



Adapté de McShane RH. What are the syndromes of behavioral and psychological symptoms of dementia? Int Psychogeriatr 2000;12 Suppl 1:147–53.

Proposition de protocole de prise en charge des troubles Psycho-comportementaux chez le sujet âgé

Prise en charge des troubles psycho-comportementaux chez le sujet âgé

OMéDIT Haute Normandie
Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

OMEDIT Haute-Normandie Janvier 2014

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs

RECOMMANDATIONS

Mai 2009

NEUROLOGY

Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: Part II—Treatment

Rajesh R. Tampi, MD, MS, FAPA, Deena Williamson, MSN, MBA, Sunanda Muralee, MD, Vikrant Mittal, MD, MHA, Nicole McEnerney, MSW, Jennifer Thomas, OTR/L, and Mary Cash, PA-C

Clinical Geriatrics June 2011

BRITISH COLUMBIA

Best Practice Guideline for Accommodating and Managing Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in Residential Care

A Person-Centered Interdisciplinary Approach

October 25, 2012

Références bibliographiques:

- *Reco BP HAS 2009: "Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs"*
- *Clinical Geriatrics June 2011: Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*
- *Best Practice Guideline for accommodating and managing behavioural and psychologicals symptoms of dementia in residential care, British Columbia.*

PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE

1ère étape: analyse des troubles et typage : psychologique ou comportemental, aigu ou chronique, dérangeant ou non

Où :

- Dans quelle circonstance?
- Quelle situation?

Quand :

- Facteur déclenchant?
- Changement récent?
- A quel moment de la journée?
- Fréquence ?

Comment :

- Quel est ce trouble?
- Depuis combien de temps?
- Retentissement de ce trouble sur la prise en charge du patient et sur sa dépendance;
- Evolution de ce trouble spontanément ou après intervention des soignants

NPI-ES: Inventaire Neuropsychiatrique- version Equipe Soignante
= outil d'évaluation développé pour évaluer les patients vivant en institution;
Principe: - évaluation de 12 signes psychologiques et comportementaux
- repose sur l'interrogatoire d'un membre de l'équipe soignante impliqué dans la prise en charge du patient.

2ème étape: examen clinique du patient et prise en charge si nécessaire: syndrome confusionnel, infection et fièvre, constipation, traiter les facteurs précipitants ou déclenchants:

- Favoriser l'apaisement: voix calme, ton apaisant, écouter, observer…
- Préserver la communication: éviter les différentes sources de distraction lors de la communication avec le patient (télé, radio, etc..), attirer son attention, échanger en face à face, faire passer un message à la fois, utiliser des phrases courtes, répéter si besoin, utiliser des questions fermées, des gestes pour la transmission d'une information (Utiliser la technique de validation de Naomi Feil : Reconnaître les émotions et les sentiments d'une personne)
- Eviter l'isolement et la contention si possible;
- Eviter les modifications brutales ;
- Eviter les excitants (café, soda) en fin de journée ;
- Favoriser l'environnement : Espace adapté à la déambulation, environnement apaisant ;
- Evaluer l'inconfort vestimentaire et de position (lit, fauteuil) ;
- Prise en charge psychologique;
- Prise en charge orthophonique, ergo, kiné, psychomotricienne art-thérapeute, musicothérapeute;
- Proposer une stimulation quotidienne adaptée :
  - Eviter l'hypostimulation
  - Proposer des activités en tenant compte des troubles cognitifs afin d'éviter la mise en échec qui engendrera une baisse de l'estime de soi et de l'anxiété
  - Faire participer la personne aux activités de la vie quotidienne qu'elle est en mesure de réaliser
  - Si possible, lui proposer une prise en charge par un hôpital de jour, un accueil de jour, un PASA, une UHR

3ème étape: Traitement médicamenteux
=>uniquement
*** en cas de trouble psychotique sévère et non contrôlable autrement**
*** après échec des mesures non médicamenteuses ou en cas d'urgence (danger pour le patient lui-même ou pour autrui).**

Recommandations:

1) Choisir le médicament en fonction des symptômes cibles; évaluer la balance bénéfice-risque;
2) Privilégier une monothérapie
3) Initier le traitement par des petites doses (de l'ordre du quart des posologies usuelles chez adultes jeunes), en augmentant progressivement si nécessaire (par palier), pour des durées courtes (pas de prolongation thérapeutique inutile, particulièrement dans les états démentiels);
4) Adapter la galénique en fonction de l'acceptabilité du patient (gouttes, cp orodispersibles; NB: injectables uniquement en urgence);
5) **Evaluer** tous les jours jusqu'à stabilisation du comportement puis toutes les semaines :

- l'efficacité
- la tolérance physique, neurologique et cognitive

6) Ne modifier qu'un traitement à la fois;
8) Privilégier les traitements per os
9) En cas de voie orale inadaptée ou impossible, préférer la voie IM à la voie IV

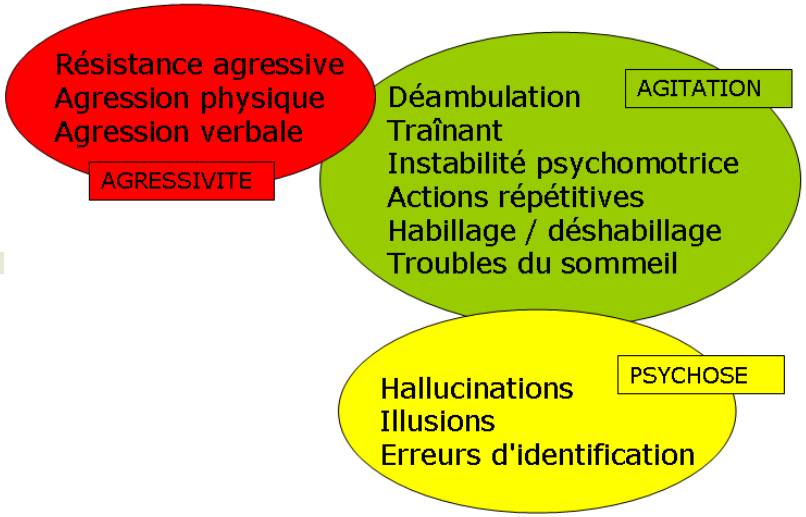
Règles de prescription des neuroleptiques

- Evaluer systématiquement le risque d'événements cérébro-vasculaires, cardiaques, neurologiques, cognitifs et métaboliques;
- Réaliser un ECG **AVANT** instauration et pendant le traitement (risque d'allongement du QT avec les neuroleptiques)
- Ne pas associer plusieurs neuroleptiques entre eux. L'association de neuroleptiques est envisageable, de manière ponctuelle, dans la prise en charge de certaines psychoses aiguës mais doit demeurer exceptionnelle.

Règles de prescription des benzodiazépines

- La prescription des anxiolytiques doit être limitée à la crise et de courte durée après avoir éliminé une cause somatique, relationnelle, psychologique ou iatrogène
- Evaluer régulièrement l'efficacité et la nécessité du traitement par benzodiazépine
- Evaluer systématiquement les effets secondaires liés aux benzodiazépines : troubles du comportement, altération de la conscience, **risque de chute,** dépendance physique et psychique, tolérance pouvant conduire à une augmentation des doses pour obtenir l'effet recherché
- Ne pas associer 2 benzodiazépines ou 1 benzodiazépine et 1 hypnotique
- Prudence en cas d'association: neuroleptique et benzodiazépine

Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD)

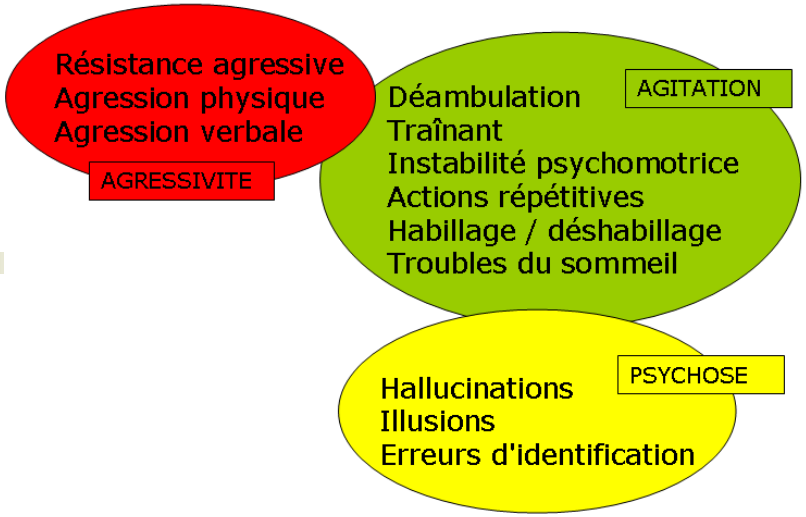


1. Crise avec agitation et agressivité :

- de nature anxieuse : recourir aux benzodiazépines à ½ vie courte per os ou en IM selon la compliance du patient
  - Lorazepam-Temesta®;
  - Oxazépam - Seresta®
  - Alprazolam - Xanax®

- de nature psychotique : le choix du neuroleptique se fera en fonction de l'intensité du trouble
  - Intensité modérée : tiapride – Tiapridal® per os (en gouttes) ou IM ;
  - Intensité forte : neuroleptiques atypiques (gouttes ou forme velotab): **Olanzapine-Zyprexa®** et **Halopéridol-Haldol®**

Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD)



2. Agitation avec signes psychotiques :

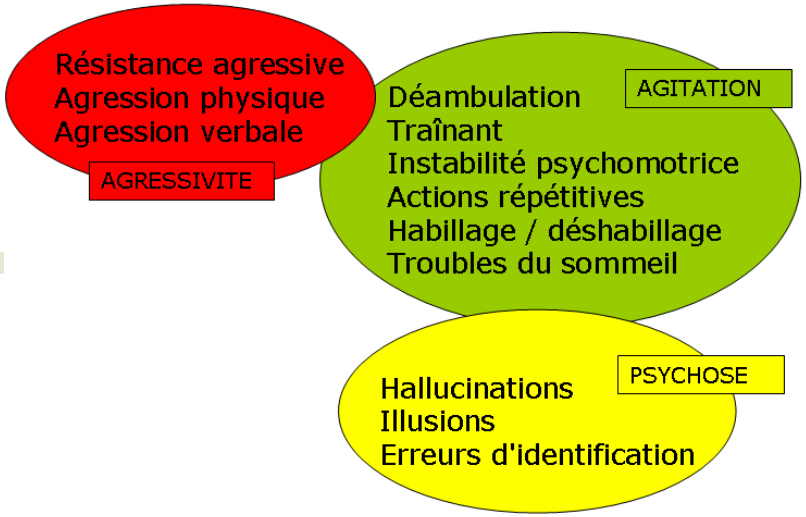
- Neuroleptiques **atypiques à ½ vie courte:**
  - rispéridone-Risperdal®: 0.25mg à 1mg/J
  - **olanzapine-Zyprexa®**: 2,5mg à 5mg/J (moins de risques d'effets extrapyramidaux mais action sédative +++) – HORS AMM

En cas de démence parkinsonienne, la clozapine-Leponex® est le seul neuroleptique pouvant être utilisé dans le traitement des troubles psychologiques, en cas d'échec de la stratégie habituelle.

- *Clozapine : risques majeurs d'effets indésirables =* ***Agranulocytose et myocardite***
- *La clozapine ne peut-être instituée que par un neurologue ou psychiatre et le renouvellement ne peut se faire que par un spécialiste en neurologie, psychiatrie ou gériatrie. Elle nécessite une surveillance hématologique stricte.*

- Anticonvulsivants : HORS-AMM, non recommandé par la HAS
  - Acide valproïque – Depamide® ou Micropakine LP®

Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD)



3. Agitation avec irritabilité:

- Antidépresseurs sans effets anticholinergique:
  - ❖ IRSS:
    - ✓ Sertraline-Zoloft® (25mg/J)
    - ✓ Citalopram-Seropram® (10mg/J jusqu'à 20mg/J max)
    - ✓ Escitalopram – Seroplex® (10mg/j)

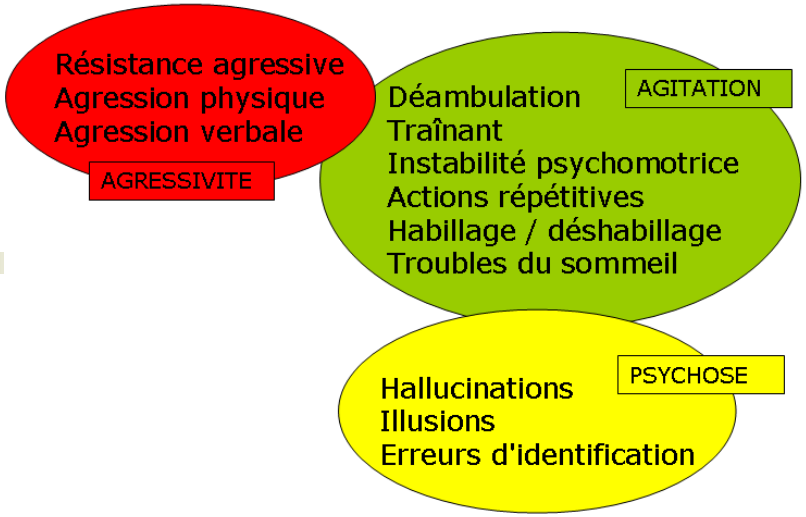
  - ❖ **Mirtazapine-Norset®** ou Miansérine-Athymil®: 15 à 45mg/J à instaurer par palier de 15mg tous les 15J; arrêt progressif du traitement sur 1 à 2semaines.

⚠ *A éviter:*

❖ *Paroxétine – Déroxat® en raison de la survenue plus fréquente d'un syndrome extrapyramidal, de sa plus grande prévalence de sevrage, de son potentiel d'interactions médicamenteuses et d'une concentration plasmatique souvent élevée chez la personne très âgée pour laquelle une adaptation des doses est indispensable;*

❖ *Fluoxétine – Prozac® ne convient pas au traitement du sujet très âgé en raison de sa très longue demi-vie.*

Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD)



4. Agitation avec anxiété:

- Benzodiazépines à ½ vie courte :
  - Oxazépam- Seresta®
  - Lorazépam- Temesta®.
- Buspirone- Buspar® (attention : délai d'action prolongé = 5 jours à 2 semaines)

⚠ *A éviter:*

- *Les antihistaminiques type hydroxyzine-Atarax® (en raison de leur effets anticholinergiques).*

5. Agitation nocturne:

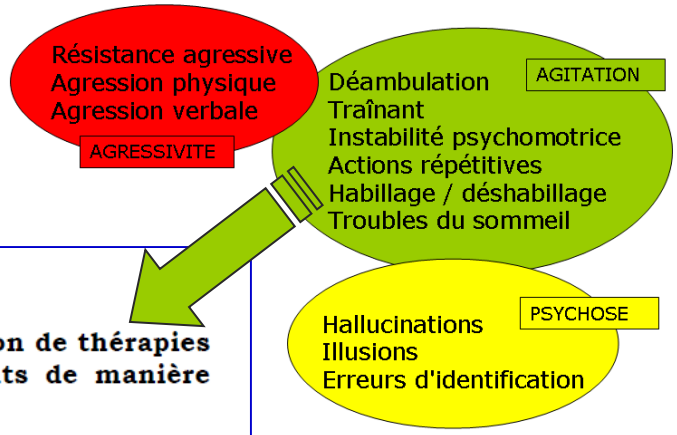
- Antidépresseurs sédatifs:
  - **Mirtazapine-Norset®;**
  - Miansérine-Athymil®
- Hypnotiques à durée d'action courte:
  - Zolpidem- Stilnox®;
  - Zopiclone- Imovane®

Traitement de courte durée (1 à 2 semaines) et à réévaluer régulièrement:

⚠ *A éviter:*

- Les neuroleptiques hypnotiques type Alimémazine – Théralène®

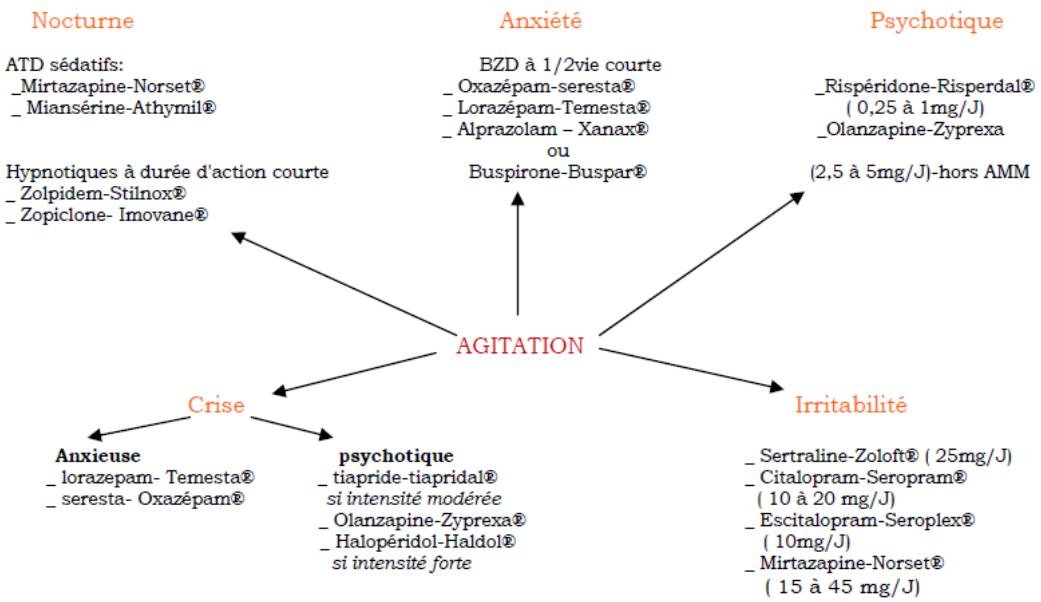
Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD)



CONCLUSION :

Le soulagement du patient doit résulter d'une combinaison de thérapies non médicamenteuses et de l'utilisation des traitements de manière rationnelle.

1) Evaluer le danger potentiel pour le malade et pour les autres;
2) Utiliser d'abord des stratégies comportementales et des techniques non médicamenteuses; s'adapter au maximum aux habitudes de vie (se renseigner auprés de l'entourage)
3) Ne recourir aux médicaments qu'après une démarche diagnostique et un échec des interventions non médicamenteuses;
4) Evaluer régulièrement la poursuite de tout traitement psychotrope prescrit.



Regard anglo-saxon sur BPSD : vont au-delà de l'agitation

NEUROLOGY

Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: Part II—Treatment

Rajesh R. Tampi, MD, MS, FAPA, Deena Williamson, MSN, MBA, Sunanda Murulee, MD, Vikrant Mittal, MD, MHA, Nicole McEnerney, MSW, Jennifer Thomas, OTR/L, and Mary Cash, PA-C

Clinical Geriatrics June 2011

Algorithm for the treatment of BPSD.

Confirm BPSD

↓

Assess the severity of dementia
(ADAS-Cog, MMSE, SIB, CDR scale, FAST scale, GDS)

↓

Treat with AchEIs ← Mild to moderate

Moderate to severe → Treat with AchEIs and memantine

↓

Plus
Initiate psychological/behavioral treatments
(Specific types of caregiver and residential care staff education and cognitive stimulation)

↓

Define symptomatology

Depressed/Anxious	Hypomanic/Manic	Psychotic	Agitation/Aggression
↓	↓	↓	↓
SSRI antidepressants	Carbamazepine/divalproex sodium Atypical antipsychotics	Atypical antipsychotics	SSRI antidepressants Carbamazepine Divalproex sodium Trazodone

↓

Initiate
(After obtaining informe l consent)

↓

If monotherapy fails, use judicious combination of medications
(eg, antidepressants with antipsychotics or with mood stabilizers)

↓

Strategies to optimize pharmacotherapy
- Reinforce psychological/behavioral techniques
- Use within prescribed dosage ranges
- Frequently assess efficacy and side effects of these medications
- Control modifiable cerebrovascular and cardiovascular risk factors (Atrial fibrillation, diabetes, hyperlipidemia, hypertension)
- Initiate tapering of these medications, if possible, after a 3-4 month symptom-free period

Regard anglo-saxon sur BPSD : plus d'alternative thérapeutiques

NEUROLOGY

Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: Part II—Treatment

Rajesh R. Tampi, MD, MS, FAPA, Deena Williamson, MSN, MBA, Sunanda Muralee, MD, Vikram Mittal, MD, MHA, Nicole McEnerney, MSW, Jennifer Thomas, OTR/L, and Mary Cash, PA-C

Clinical Geriatrics June 2011

TABLE 2

Medications Used to Treat BPSD[a]

Class of Medication	Name of Medication	Dosage Range (mg/day)	Common Side Effects of Medication Class
Antipsychotics	Aripiprazole Haloperidol Risperidone Quetiapine Olanzapine	2.5-15 0.5-5 0.25-2 25-200 2.5-15	Sedation, extrapyramidal symptoms, neuroleptic malignant syndrome, metabolic syndrome, QTc prolongation
Antidepressants	Fluoxetine Citalopram Paroxetine Sertraline Trazodone	10-80 10-60 10-50 25-200 25-200	Anxiety, headaches, sedation, gastrointestinal symptoms, sexual dysfunction
Mood stabilizers	Carbamazepine Divalproex sodium Oxcarbazepine	100-400 250-1000 300-600	Sedation, gait and balance issues, falls, liver dysfunction, hyperammonemia, thrombocytopenia
Cognitive enhancers	Donepezil Galantamine Rivastigmine Memantine	5-10 8-24 3-12 5-20	Sedation, gastrointestinal disturbance, confusion, agitation

Psychotropes appropriés ou potentiellement inappropriés chez la personne âgée

- Seule la connaissance fine du patient (réponse clinique et effets indésirables antérieurs) et la subtilité pharmacologique de chaque molécule (différences au sein d'une même classe) **guident la véritable pertinence du choix…**

- **Choix qui ne peut pas être figé** : évolution clinique, apparition d'effets indésirables...
= le **« bon choix thérapeutique » peut être d'une durée très variable**…

PARTIE II :

Psychotropes et logique pharmacoclinique en psychogériatrie

(par classes)

PARTIE II :

1/ Les anxiolytiques

Les anxiolytiques

- Essentiellement les benzodiazépines,
- Les dérivés des benzodiazépines : zolpidem et zopiclone utilisés comme somnifères,
- D'autres molécules :
  - BUSPAR® (buspirone),
  - ATARAX® (hydroxyzine*), THERALENE® (alimémazine*),
  - STRESAM® (étifoxine)

* Rappel risque de torsades de pointes (ANSM, FDA/CredibleMeds®)

Les anxiolytiques

- Propriétés :

  - Anxiolytiques

  = pour agir contre l'anxiété (alprazolam, bromazépam, oxazépam, etc…),

  - Anticonvulsivantes

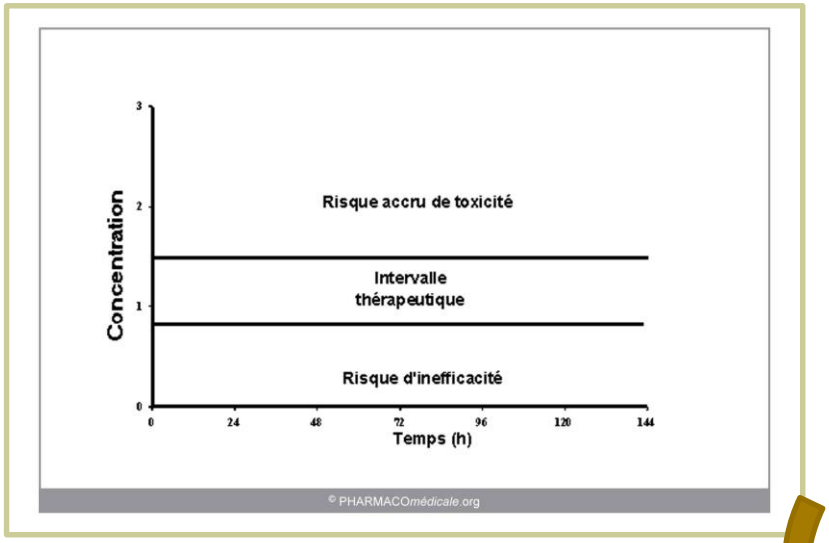
  = recherché dans l'épilepsie (clonazépam),

  - Myorelaxantes

  = recherché dans pour lutter contre les contractures musculaires (ex. tétrazépam),

  - Hypnotiques

  = favoriser l'endormissement (zolpidem, zopiclone, lormétazépam, nitrazépam), voir une sédation plus ou profonde (midazolam).



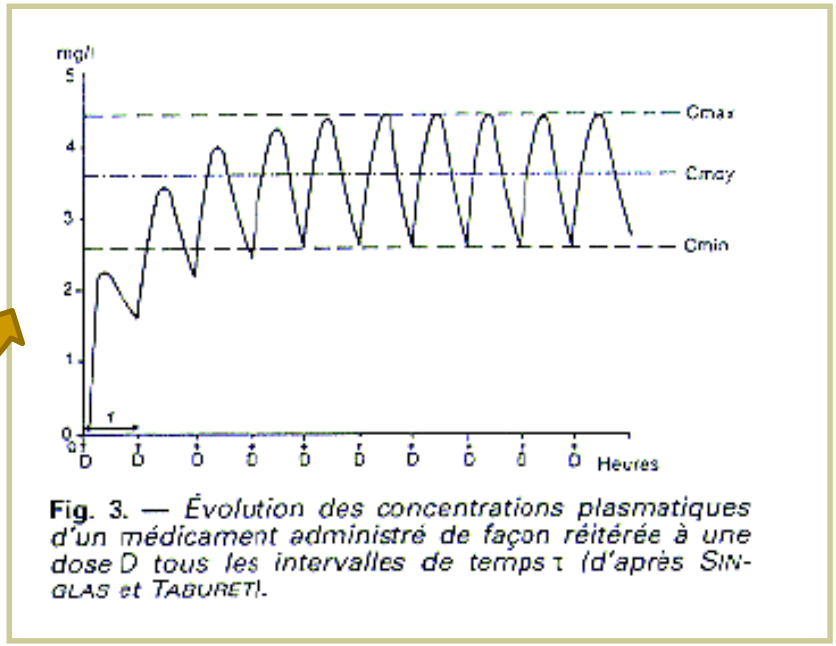


Fig. 3. — *Évolution des concentrations plasmatiques d'un médicament administré de façon réitérée à une dose D tous les intervalles de temps τ (d'après SINGLAS et TABURET).*

Les anxiolytiques

Les risques chez le sujet âgé :

RISQUE D'ACCUMULATION DU PRODUIT :

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement.

⇒ Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé.

⇒ Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes.

+ grande prudence recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme (synergie d’effets)

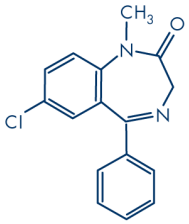
Les anxiolytiques

Les risques chez le sujet âgé :

RISQUE D'ACCUMULATION DU PRODUIT :

Il convient de favoriser les benzodiazépines à demi-vies courtes ou intermédiaires chez le sujet âgé par rapport aux benzodiazépines à demi-vies longues

Les anxiolytiques



Benzodiazépines et apparentées	Demi-vies
DEMI-VIES COURTES	
STILNOX® (zolpidem)	2.4h
IMOVANE® (zopiclone)	5-6h
SERESTA® (oxazépam)	8h
DEMI-VIES INTERMEDIAIRES	
XANAX® (alprazolam)	12h
TEMESTA® (lorazépam)	10-20h
DEMI-VIES LONGUES	
RIVOTRIL® (clonazépam)	32 à 38h
LEXOMIL® (bromazépam)	20h ; 150h pour le métabolite actif (hydroxybromazépam)
LYSANXIA® (prazépam)	30 à 150h
VALIUM® (diazépam)	32 à 47h ; 30 à 150h pour le métabolite actif (déméthyldiazépam)

Les anxiolytiques

Risque chez tous les sujets :

- *RISQUE DE TOLERANCE PHARMACOLOGIQUE :* l'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

- *DEPENDANCE : Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.*

Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance : durée du traitement, dose, antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Les anxiolytiques

- DEPENDANCE : Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.

D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les anxiolytiques

- Notion de tolérance pharmacologique + dépendance justifient la durée de prescription limitée pour les benzodiazépines et apparentées.

Benzodiazépines (et autres anxiolytiques)	Durée de prescription
BENZODIAZEPINES HYPNOTIQUES	
HAVLANE®	4 semaines
IMOVANE® (zopiclone)	4 semaines
NOCTAMIDE®	4 semaines
STILNOX® (zolpidem)	4 semaines
BENZODIAZEPINES ANXIOLYTIQUES	
LEXOMIL® (bromazépam)	12 semaines
LYSANXIA® (prazépam)	12 semaines
RIVOTRIL® (clonazépam)	12 semaines
SERESTA® (oxazépam)	12 semaines
TEMESTA® (lorazépam)	12 semaines
VALIUM® (diazépam)	12 semaines
XANAX® (alprazolam)	12 semaines
ANXIOLYTIQUES NON BENZODIAZEPINIQUES	
ATARAX® (hydroxyzine)	12 semaines
STRESAM® (étifoxine)	12 semaines

Les anxiolytiques

Impact au niveau périphérique & central des benzodiazépines

Impact périphérique

Effets myorelaxants connus

Sarcopénie associée

« Exploit » de l'absence de chute…plus que « risque » de chute ?

Impact central

- Sédation
- Amnésie antérograde
- Démence ?

Quelles stratégies ?

Les anxiolytiques

Sevrage en benzodiazépines ?
« Trop âgés : plus possible ? »

pharmacy MDPI

Article

Benzodiazepines Withdrawal: Initial Outcomes and Long-Term Impact on Falls in a French Nursing Home

Hervé Javelot [1,2,*], Anne Marquis [1], Emilie Antoine-Bernard [1], Jean Grandidier [1], Luisa Weiner [3], Thierry Javelot [4] and Bruno Michel [5]

1 Maison Hospitalière de Baccarat, 54120 Baccarat, France; mhbpharma@free.fr (A.M.); ergo@mhb-baccarat.fr (E.A.-B.); mhbmedical@free.fr (J.G.)
2 Service de Pharmacie Clinique, Etablissement Public de Santé Alsace Nord, 67173 Brumath, France
3 Clinique Psychiatrique, Service de Psychiatrie II, Hôpital Civil, CHU de Strasbourg, 67091 Strasbourg, France; luisa.weiner@chru-strasbourg.fr
4 Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie, C.H. Saint Jean de Dieu, 69008 Lyon, France; t.javelot@clinique-le-sermay.fr
5 Service Pharmacie, CHU de Strasbourg, Faculté de Pharmacie, EA7396, 67091 Strasbourg, France; bruno.michel@chru-strasbourg.fr
* Correspondence: herve.javelot@ch-epsan.fr; Tel.: +33-(0)388-646-170

Received: 24 February 2018; Accepted: 4 April 2018; Published: 6 April 2018

check for updates

Les anxiolytiques

Table 1. Four-month and one-year evolution of benzodiazepine (BZD) deprescription practices in a nursing home for dependent older adults in France, following the implementation of a withdrawal program.

Starting the Withdrawal Program	Patient's Follow-Up under BZD at Four Months	Patient's Follow-Up under BZD at One Year
	Total number of patients $n = 31$	Total number of patients $n = 29$
Number of patients under BZD $n = 31$ patients (28.7% of the patients in nursing home)	15 patients: maintenance	8 patients: maintenance 1: diminution 2: stop 4: deceased
	7 patients: diminution	1 patient: diminution 6: stop
	7 patients: stop	
	1 sight loss (transferred)	
	1 deceased	

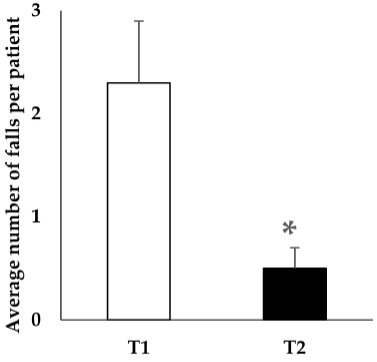


Figure 1. Benzodiazepines withdrawn population: mean number of falls per patient over a six-month period prior to the onset of withdrawal (T1) and within the same six-month period after the reassessment of prescriptions at one year (T2). Significant difference between T1 and T2 (* $p = 0.01$—Student's t-tests on matched values). Study carried out in a French nursing home.

Benzodiazépines & démence ?

Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study

Sophie Billioti de Gage *PhD student*[1 2], Bernard Bégaud *professor*[1 2 3], Fabienne Bazin *researcher*[1 2], Hélène Verdoux *professor*[1 2 4], Jean-François Dartigues *professor*[1 5 3], Karine Pérès *researcher*[1 5], Tobias Kurth *director of research*[1 6 7], Antoine Pariente *associate professor*[1 2 3]

[1]Université Bordeaux Segalen, F-33000 Bordeaux, France;

BMJ 2012;345:e6231 doi: 10.1136/bmj.e6231 (Published 27 September 2012)

Abstract

Objective To evaluate the association between use of benzodiazepines and incident dementia.

Design Prospective, population based study.

Setting PAQUID study, France.

Participants 1063 men and women (mean age 78.2 years) who were free of dementia and did not start taking benzodiazepines until at least the third year of follow-up.

(...)

Conclusions In this prospective population based study, new use of benzodiazepines was associated with increased risk of dementia. The result was robust in pooled analyses across cohorts of new users of benzodiazepines throughout the study and in a complementary case-control study. Considering the extent to which benzodiazepines are prescribed and the number of potential adverse effects of this drug class in the general population, indiscriminate widespread use should be cautioned against.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Décembre 2012

Point d'Information

Consommation des benzodiazépines : Bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) vient d'analyser à nouveau l'existence d'un lien entre la consommation de benzodiazépines et le risque de démence, dont la maladie d'Alzheimer.

L'Agence exerce une vigilance active sur ces produits auxquels la population française est très exposée. Dans ce cadre, l'ANSM a réuni à nouveau son groupe expert en épidémiologie[1] afin de discuter des résultats de l'étude « Benzodem », dirigée par le Pr. Bernard Bégaud[2], récemment publiée[3], ainsi que des résultats préliminaires des travaux réalisés par le Pr. Christophe Tzourio[4] issus des sujets participant à l'étude des Trois-Cités (3C).
L'étude « Benzodem » confirme l'existence, dans la population française vivant à domicile, d'une association entre la prise de benzodiazépines et le risque de démence chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Ces résultats sont cohérents et convergents avec les données préliminaires de l'étude des « 3C ». Ces données restent à finaliser mais suggèrent un signal qui englobe non seulement les benzodiazépines mais plus largement l'ensemble des médicaments psychotropes. Les données disponibles ne permettent pas d'établir une relation entre la dose, la durée et l'effet.

Les différentes études menées dans le champ de l'utilisation des benzodiazépines montrent que leur consommation en France reste l'une des plus élevées en Europe. Ce niveau de consommation et l'utilisation de ces médicaments sur des durées plus longues que celles indiquées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) représentent un problème de santé publique identifié depuis de nombreuses années, en raison, notamment, des risques d'abus, de dépendance, de chutes et de troubles de la mémoire et du comportement.

Même s'il est important de rappeler, tout comme l'ont souligné les experts, que ces études épidémiologiques observationnelles ne peuvent pas mettre en évidence avec une certitude suffisante un lien de causalité entre la prise des benzodiazépines et la survenue d'une démence, cette association, bien que de faible intensité, vient s'ajouter aux autres risques déjà identifiés.
L'ANSM souhaite donc rappeler les règles de bon usage des benzodiazépines et va poursuivre et intensifier les mesures déjà entreprises.

Benzodiazépines & démence ?

Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study

Sophie Billioti de Gage *PhD student*[1], Yola Moride *professor*[2 3], Thierry Ducruet *researcher*[2], Tobias Kurth *director of research*[4 5], Hélène Verdoux *professor*[1 6], Marie Tournier *associate professor*[1 6], Antoine Pariente *associate professor*[1], Bernard Bégaud *professor*[1]

Abstract

Objectives To investigate the relation between the risk of Alzheimer's disease and exposure to benzodiazepines started at least five years before, considering both the dose-response relation and prodromes (anxiety, depression, insomnia) possibly linked with treatment.

Design Case-control study.

Setting The Quebec health insurance program database (RAMQ).

Participants 1796 people with a first diagnosis of Alzheimer's disease and followed up for at least six years before were matched with 7184 controls on sex, age group, and duration of follow-up. Both groups were randomly sampled from older people (age >66) living in the community in 2000-09.

(...)

Conclusion Benzodiazepine use is associated with an increased risk of Alzheimer's disease. The stronger association observed for long term exposures reinforces the suspicion of a possible direct association, even if benzodiazepine use might also be an early marker of a condition associated with an increased risk of dementia. Unwarranted long term use of these drugs should be considered as a public health concern.

BMJ 2014;349:g5205 doi: 10.1136/bmj.g5205 (Published 9 September 2014)

Benzodiazépines & démence ?

Les personnes âgées prenant des benzodiazépines à demi-vie longue auraient un risque de démence augmenté de 60 %. Revue *Alzheimer's and Dementia*, les résultats d'une importante étude observationnelle prospective.

A partir des données de la cohorte dite « des 3 Cités » (Bordeaux, Dijon, Montpellier), incluant plus de 8.240 personnes âgées de plus de 65 ans, les auteurs ont examiné le lien entre l'apparition de démence et la prise quotidienne de benzodiazépines à demi-vie longue.
1.246 consommaient des benzodiazépines à demi-vie longue. Durant 8 ans de suivi en moyenne, 830 nouveaux cas de démence ont été diagnostiqués.

Aucun lien n'était retrouvé avec les benzodiazépines à demi-vie courte (RR=1,11 IC95%= [0,72-1,73]).
Les auteurs retrouvent également un sur-risque chez les personnes consommant des médicaments psychotropes.

Alors que 30% des personnes âgées en France consomment régulièrement des benzodiazépines, les auteurs concluent sur l'importance de continuer les recherches pour mettre en évidence les mécanismes sous-jacents de cette association.

Shash D, Kurth T, Bertrand M, Dufouil C, Barberger-Gateau P, Berr C, Ritchie K, Dartigues JF, Bégaud B, Alpérovitch A, Tzourio C. Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: A population-based cohort study. Alzheimers Dement. 2015 Nov 18.

Benzodiazépines & démence ?

RESEARCH

BMJ
FEVRIER 2016

Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study

Shelly L Gray,[1] Sascha Dublin,[2] Onchee Yu,[2] Rod Walker,[2] Melissa Anderson,[2] Rebecca A Hubbard,[3] Paul K Crane,[4] Eric B Larson[2]

[1]School of Pharmacy, University of Washington, Seattle, WA 98195-7630, US
[2]Group Health Research Institute, Group Health Cooperative, Seattle, WA, US
[3]Department of Biostatistics and Epidemiology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Pennsylvania, PA, US
[4]University of Washington Department of Medicine, Division of General Internal Medicine, Seattle, WA, US
Correspondence to: S Gray
slgray@u.washington.edu
Cite this as: *BMJ* 2016;352:i90
http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i90

ABSTRACT

OBJECTIVE
To determine whether higher cumulative use of benzodiazepines is associated with a higher risk of dementia or more rapid cognitive decline.

DESIGN
Prospective population based cohort.

SETTING
Integrated healthcare delivery system, Seattle, Washington.

PARTICIPANTS
3434 participants aged ≥65 without dementia at study entry. There were two rounds of recruitment (1994-96 and 2000-03) followed by continuous enrollment beginning in 2004.

(...)

CONCLUSION
The risk of dementia is slightly higher in people with minimal exposure to benzodiazepines but not with the highest level of exposure. These results do not support a causal association between benzodiazepine use and dementia.

Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, Crane PK, Larson EB. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. BMJ. 2016 Feb 2;352:i90.

CNS Drugs. 2018 Jun;32(6):485-497. doi: 10.1007/s40263-018-0535-3.

A Systematic Review and Meta-Analysis of the Risk of Dementia Associated with Benzodiazepine Use, After Controlling for Protopathic Bias.

Penninkilampi R[1], Eslick GD[2].

Author information

Abstract

BACKGROUND: Benzodiazepine use is highly prevalent in elderly and late middle-aged populations and may be associated with an increased risk of dementia. Observational studies have suggested that benzodiazepine use may increase the risk of dementia, however there have been significant concerns regarding protopathic bias in these studies, precluding conclusive findings.

OBJECTIVE: The aim of our study was to investigate the risk of dementia associated with the use of benzodiazepines in elderly patients, after controlling for protopathic bias.

METHODS: We identified observational studies with more than 50 cases, adequate assessment of benzodiazepine exposure, and reliable dementia diagnosis ascertainment, from the MEDLINE, PubMed, EMBASE, CINAHL, LILACS and CENTRAL electronic databases through to 5 June 2018, with no language limits. The association of any current or former use of short- or long-acting benzodiazepines with incident dementia was analysed. A subgroup analysis was performed by the introduction of lag time to assess the effect of protopathic bias. We also performed analyses considering the effect of higher benzodiazepine cumulative doses and adjustment for psychiatric covariates. Study quality was investigated using the Newcastle-Ottawa Scale.

RESULTS: We identified 15 studies reported in 14 articles, involving 159,090 cases. Ever use of benzodiazepines was associated with a significantly increased risk of dementia [odds ratio (OR) 1.39, 95% confidence interval (CI) 1.21-1.59]. Those studies that implemented the longest lag times of ≥ 5 years, and hence most likely to overcome protopathic bias, found a risk estimate that was marginally attenuated, but still significant (OR 1.30, 95% CI 1.14-1.48). Long-acting benzodiazepines were associated with a marginally higher magnitude risk (OR 1.21, 95% CI 0.99-1.49) than short-acting benzodiazepines (OR 1.13, 95% CI 1.02-1.26), although the former failed to reach statistical significance ($p = 0.059$).

CONCLUSIONS: Our findings indicate that the association between benzodiazepine use and dementia incidence is not purely an artefact due to protopathic bias. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescription is likely to attenuate dementia risk.

Pharmacotherapy. 2018 Oct;38(10):1010-1020. doi: 10.1002/phar.2170. Epub 2018 Sep 6.

Association between Development of Dementia and Use of Benzodiazepines: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Lucchetta RC[1], da Mata BPM[2], Mastroianni PC[2].

Author information

Abstract

STUDY OBJECTIVE: The use of benzodiazepines and the development of dementia is controversial, with studies indicating that benzodiazepines could be either a protective factor or a risk factor for dementia, or no association may exist between the two. Our objective was to identify whether such an association exists.

DESIGN: Systematic review and meta-analysis of 12 prospective and retrospective cohort studies and case-control studies.

PARTICIPANTS: A total of 981,133 (in the systematic review) and 980,860 (in the meta-analysis) adults or elderly individuals.

MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS: A search of the PubMed, LILACS, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases, as well as a manual search of the reference lists of the included publications and reviews, was performed. We included studies that reported the incidence of dementia and in ever users of benzodiazepines. Data were analyzed by using a random effects model in R software. Quality of the evidence was assessed with the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) certainty ratings system. The results of the main meta-analysis suggest that benzodiazepines can be a risk factor for developing dementia (odds ratio 1.38, 95% confidence interval 1.07-1.77; I^2 = 98%; 95% prediction interval 0.58-3.25; very low certainty).

CONCLUSION: Our results suggest an association between the use of benzodiazepines and the development of dementia. However, the current evidence lacks the power to infer differences between the effects of Alzheimer's disease and vascular dementias, long-acting and short-acting benzodiazepines, and various exposure loads (duration and dose). Future long-term prospective cohort studies are necessary, with adequate adjustments for confounding variables, strategies to minimize reverse causality, reporting of subgroups aimed at greater homogeneity of findings, adequate statistical power to identify high-magnitude effects, and defined daily dose analyses for dose-response gradient.

Therapie. 2018 Oct 3. pii: S0040-5957(18)30218-X. doi: 10.1016/j.therap.2018.09.071. [Epub ahead of print]

[Benzodiazepines, cognitive decline and dementia: A review of causality criteria from published observational studies].

[Article in French]

Lapeyre-Mestre M[1].

Author information

Abstract

OBJECTIVE: Benzodiazepines are a source of well-known adverse reactions related to their pharmacological properties: memory disorders, falls in the elderly, confusion and sedation, drug addiction. The impact of their chronic use on cognitive decline and dementia has been the subject of many studies for two decades.

METHODS: From 25 studies identified in the international literature from 1997 to 2017, the Bradford-Hill causality criteria were systematically applied.

RESULTS: Fifteen studies found a statistically significant association with a deleterious effect, two a protective effect and eight did not find any association. The most recent studies using a longer delay to take into account a protopathic bias did not find any association or any dose-effect relationship. The majority of studies suggest impaired cognitive functions for contemporary consumption or those closest to the event being studied. Finally, the biological plausibility remains discussed.

CONCLUSION: The question of the role of benzodiazepines in the onset of dementia remains open, and other studies attempting to limit previous methodological drawbacks should be carried out.

Copyright © 2018 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

KEYWORDS: Benzodiazepines; Benzodiazépines; Cognitive decline; Composés Z; Dementia; Déclin cognitif; Démence; Z-compounds

+ facteur confondant :

Petkus AJ, Reynolds CA, Wetherell JL, Kremen WS, Pedersen NL, Gatz M. **Anxiety is associated with increased risk of dementia** in older Swedish twins.
Alzheimers Dement. 2016;12(4):399-406.

Gulpers B, Ramakers I, Hamel R, Köhler S, Oude Voshaar R, Verhey F. **Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia**: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Geriatr Psychiatry. 2016;24(10):823-42.

PARTIE II :

2/ Les antipsychotiques

Antipsychotiques & sujet âgé : généralités

- Les neuroleptiques possédant une indication spécifique chez le sujet âgé,
- Effets secondaires généraux des neuroleptiques,
- Augmentation de la mortalité par maladie cérébrovasculaire

Neuroleptiques privilégiés chez le sujet âgé ?

- **TIAPRIDAL® (tiapride) :**

Perte de l'indication spécifique « sujet âgé »…

INFORMATIONS SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

ansm Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Juin 2016

Tiapride (Tiapridal® et ses génériques) : modification des indications et, pour la forme injectable, de la dose maximale journalière recommandée

Spécialités administrées par voie orale

Chez l'adulte :

- Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés,
- Chorée sévère dans la maladie de Huntington.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans (solution buvable) ou 6 ans (comprimé sécable) :

- Forme sévère de la maladie des tics de Gilles de la Tourette lorsque le traitement non pharmacologique n'est pas suffisant.

Spécialité administrée par voie injectable

- Traitement de courte durée (moins de 4 semaines) des états d'agitation et d'agressivité, notamment en cas de symptômes psychotiques associés ;
- Dose maximale journalière recommandée dorénavant limitée à 1200 mg par jour.

Eur Psychiatry 2001 ; 16 Suppl 1 : 42s-7s

Clinical management of agitation in the elderly with tiapride

P.H. Robert[1]*, H. Allain[2]

[1] Memory Centre, Psychiatric Clinic, CHU Nice, France; [2] Laboratory of Clinical Pharmacology, CHU Rennes, France

Summary

(...) The tiapride safety profile was found to be better than haloperidol for clinical acceptability, particularly for significantly fewer extrapyramidal symptoms in the tiapride group.

Neuroleptiques privilégiés chez le sujet âgé ?

- **RISPERDAL® (rispéridone), traitement :**
  - schizophrénie,
  - épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires,
  - **de <u>courte durée (jusqu'à 6 semaines)</u> de l'<u>agressivité persistante</u> chez les patients présentant une <u>démence d'Alzheimer modérée à sévère</u> ne répondant pas aux approches non pharmacologiques et <u>lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres</u>.**

Neuroleptiques privilégiés chez le sujet âgé ?

- **LEPONEX® (clozapine), traitement :**

  - des patients schizophrènes résistants au traitement et ou ayant présentés des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger avec d'autres AP.

  - **des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle.**

Neuroleptiques privilégiés chez le sujet âgé ?

- **Déclin cognitif** ;

- **Symptômes extra-pyramidaux** : parkinsonisme : marche sur place, déambulation, dystonie aiguë, dyskinésie tardive.

- **Effets anticholinergiques** : bouche sèche (mauvaise nutrition, difficultés de communication, augmentation des infections respiratoires), sédation, troubles de la concentration, confusion, déclin cognitif).

- **Chutes causées par l'hypotension orthostatique** (fractures, immobilisation)
  = effets synergique avec les benzodiazépines.

Neuroleptiques & augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez le sujet âgé ?

- Rispéridone, olanzapine et quétiapine = mise en évidence de mortalité accrue par maladie cérébrovasculaire chez le patients traités versus les patients sous placebo*,**

- 2 communiqués de sécurité sanitaire et de vigilance de l'AFSSAPS (mars 2004 et février 2005) rappelant que :
  - les antipsychotiques atypiques ne sont « pas indiqué(s) et sont déconseillé(s) chez les patients âgés atteints de démence et souffrant de troubles psychotiques et/ou de troubles du comportement »
  - « attire l'attention des professionnels de santé sur le fait que des risques similaires à ceux identifiés avec [les antipsychotiques atypiques] ne peuvent pas être exclus avec (...) les neuroleptiques classiques ».

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

*Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA 2005;294(15):1934—43.
**Singh S, Wooltorton E. Increased mortality among elderly patients with dementia using atypical antipsychotics. CMAJ 2005;173(3):252.

Neuroleptiques & augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez le sujet âgé ?

- Quelles données depuis ?

Données	Références
- Pas de différences 1ère // 2ème G, - Etudes cas-témoins, la probabilité d'AVC chez les utilisateurs d'AP par rapport aux non-utilisateurs était de l'ordre de 1,3 à 2 fois supérieure. - Données préliminaires sur risque d'AVC + élevé 1ères semaines de traitement & profil de risque : âge avancé, déficience cognitive, maladie vasculaire.	**Sacchetti E et al. Drug Saf. 2010;33(4):273-88.**
= Grande études coréenne sur + de 70 000 patients = risque d'accident ischémique cérébral beaucoup plus important chez les patients traités par chlorpromazine et halopéridol par rapport à la rispéridone.	**Shin JY et al. PLoS One. 2015;10(3):e0119931.**
- 8 études // total de 3135 patients âgés atteints de démences (Alzheimer, vasculaire, mixte) // âge moyen de 80 ans. - pas de différence entre les AP 1ère et 2ème G pour l'efficacité, - dose plus élevée d'AP => + grand nb d'événements indésirables, - événements vasculaires cérébraux = pas un événement indésirable significatif dans les groupes traités = risque modéré en termes de de santé cérébrovasculaire des patients atteints de démence.	**Mudasar H & Afshan J. EC Neurology 7.6 (2017): 250-262.**
- 29 études observationnelles (19/AVC, 10/IM), - Usage AP associé à un risque accru d'AVC, mais rien n'indique que ce risque est encore plus élevé chez les patients atteints de démence.	**Zivkovic S. BMC Psychiatry. 2019;19(1):189.**

Neuroleptiques & augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez le sujet âgé ?

Quelle synthèse ?

- **Ne pas renoncer à s'appuyer sur les antipsychotiques** dans les situations qui le nécessitent (notamment dans les situations de démence),

- **Usage pour une durée aussi courte que possible** (sur une durée également « raisonnable » en regard de l'intensité du trouble en cours et de son éventuelle rémanence en cas de diminution de posologie),

  (= option des 6 semaines intégrant optimisation / décroissance progressive)

- **Ne jamais renoncer à l'optique des fenêtres thérapeutiques**, même face à des symptomatologies résistantes (schémas récurrents intermittents).

PARTIE II :

3/ Les antidépresseurs

Antidépresseurs chez la personne âgée : quelles données (dans la dépression) ?

- Les « anciennes données » en faveur du traitement au long cours…

Am J Geriatr Psychiatry. 2011 Mar;19(3):249-55.

Continuing treatment of depression in the elderly: a systematic review and meta-analysis of double-blinded randomized controlled trials with antidepressants.

Kok RM[1], Heeren TJ, Nolen WA.

Author information

1 Department of Old Age Psychiatry, Parnassia PsychiatricInstitute, the Hague, The Netherlands. r.kok@parnassia.nl

Abstract

OBJECTIVE: To establish the efficacy and tolerability of continuing treatment with antidepressants in preventing relapses and recurrences in elderly depressed patients and to analyze differences between tricyclic antidepressants (TCAs) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs).

DESIGN: The authors conducted a systematic literature search to identify all randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical trials (RCTs) in elderly patients. Data were pooled from eight double-blinded RCTs of continuation and maintenance treatment in the elderly with 925 participating patients.

RESULTS: The number of patients needed to treat (NNT) for antidepressants to prevent one additional relapse or recurrence was 3 6 (95% confidence interval [CI]: 2.8-4.8).The NNT for TCAs was 2.9 (95% CI: 2.2-4.6), compared with a NNT for SSRIs of 4.2(95% CI: 3.2-5.9). In the five studies that provide drop out data, 14 of 330 patients(4.2%) using an antidepressant dropped out due to side effects compared with 17 of 330 patients (5.2%) using a placebo ($\chi^2 = 0.305$, df = 1, p = 0.581). Tolerability did not differ between TCAs and SSRIs.

CONCLUSION: Continuing treatment with antidepressants in elderly patients is efficacious compared with placebo in preventing relapses and recurrences. Efficacy and tolerability during long-term treatment does not differ between TCAs and SSRIs.

Antidépresseurs chez la personne âgée : quelles données ?

- Mais quelle valeur pour l'aiguë ?

Journal of Affective Disorders 205 (2016) 1–12

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad

Review article

Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder – A systematic review and a meta-analysis

Anne Tham [a], Ulf Jonsson [b,c], Gerhard Andersson [a,d], Anne Söderlund [e], Per Allard [f], Göran Bertilsson [f,*]

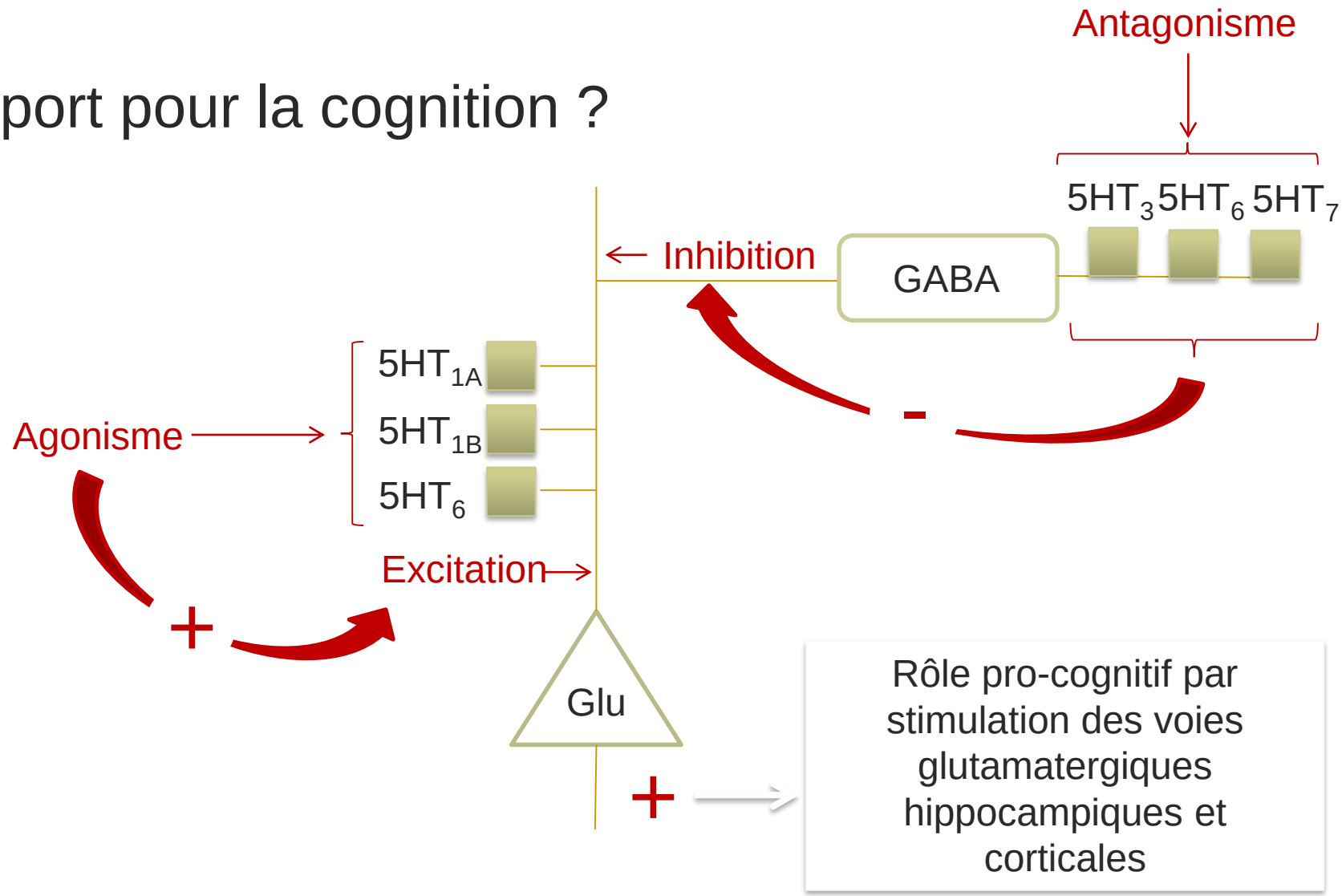
[a] Department of Clinical Neuroscience, Psychiatry Section, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
[b] Department of Clinical Neuroscience, Division of Insurance Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
[c] Department of Neuroscience, Child and Adolescent Psychiatry, Uppsala University, Uppsala, Sweden
[d] Department of Behavioural Sciences and Learning, Linköping University, Linköping, Sweden
[e] School of Health, Care and Social Welfare, Physiotherapy, Mälardalen University, Västerås, Sweden
[f] Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services, Stockholm, Sweden

Antidépresseurs chez la personne âgée : quelles données ?

- Mais quelle valeur pour l'aiguë ? (Tham A et al. J Affect Disord. 2016)
- **Pas de démonstration de l'efficacité des ISRS versus placebo** (à l'inverse de la pertinence du traitement de « consolidation » / prévention rechutes),
- **Des résultats positifs pour décrire le bénéfice de la duloxétine** (supérieure au placebo) **à la phase aiguë pour obtenir la rémission chez des patients âgés avec épisode dépressifs majeurs récurrents**,
- De nombreux essais excluent les patients avec troubles cognitifs modérés à sévères (élément péjoratifs pour la réponse aux antidépresseurs),
- Place de l'action multimodale de la vortioxétine chez le sujet âgé ?

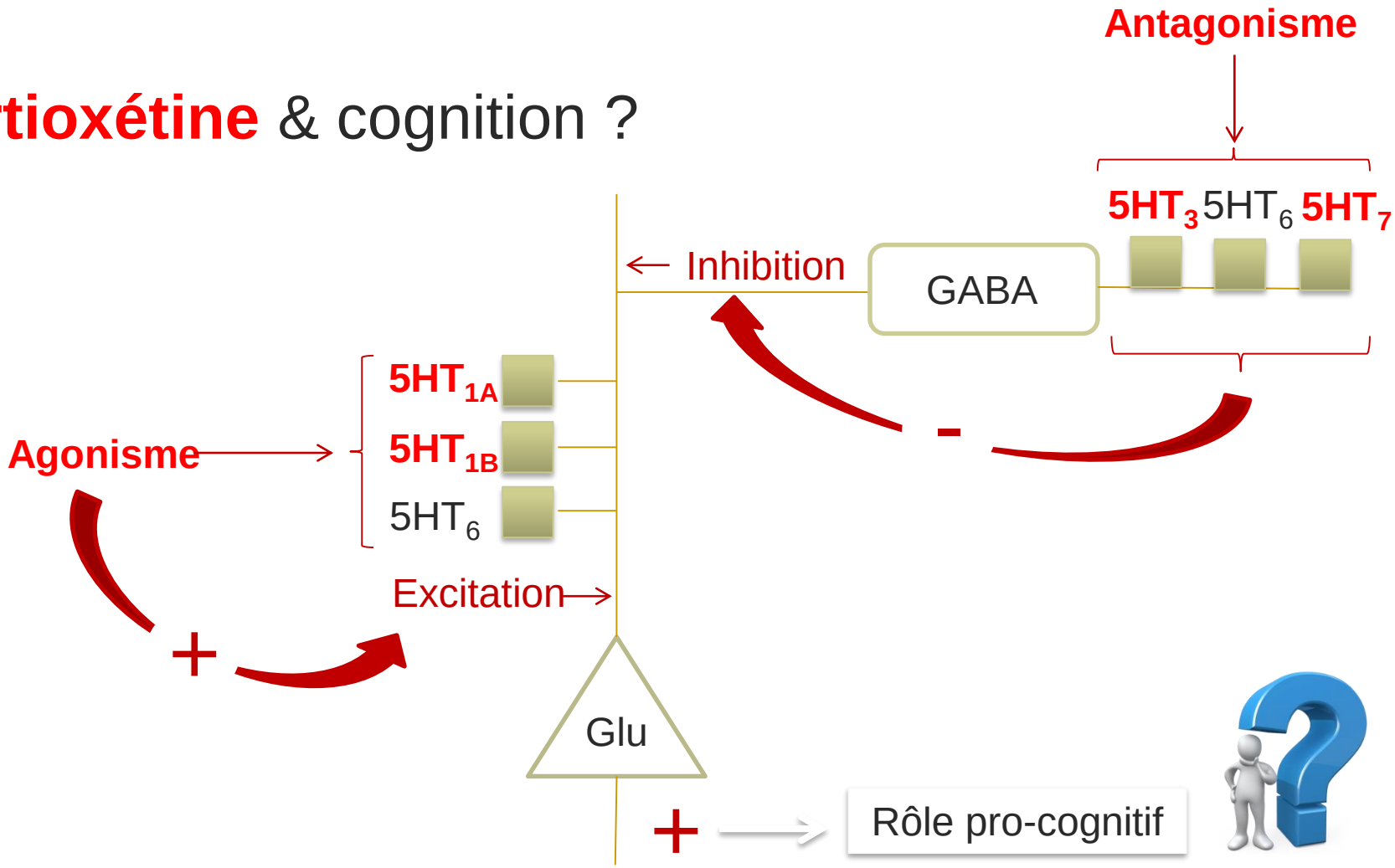
Les nouveaux antidépresseurs (et/ou anxiolytiques) atypiques à activité multimodale (ou « agents multisites ») : Tédatioxétine, Vortioxétine et Vilazodone

- Apport pour la cognition ?



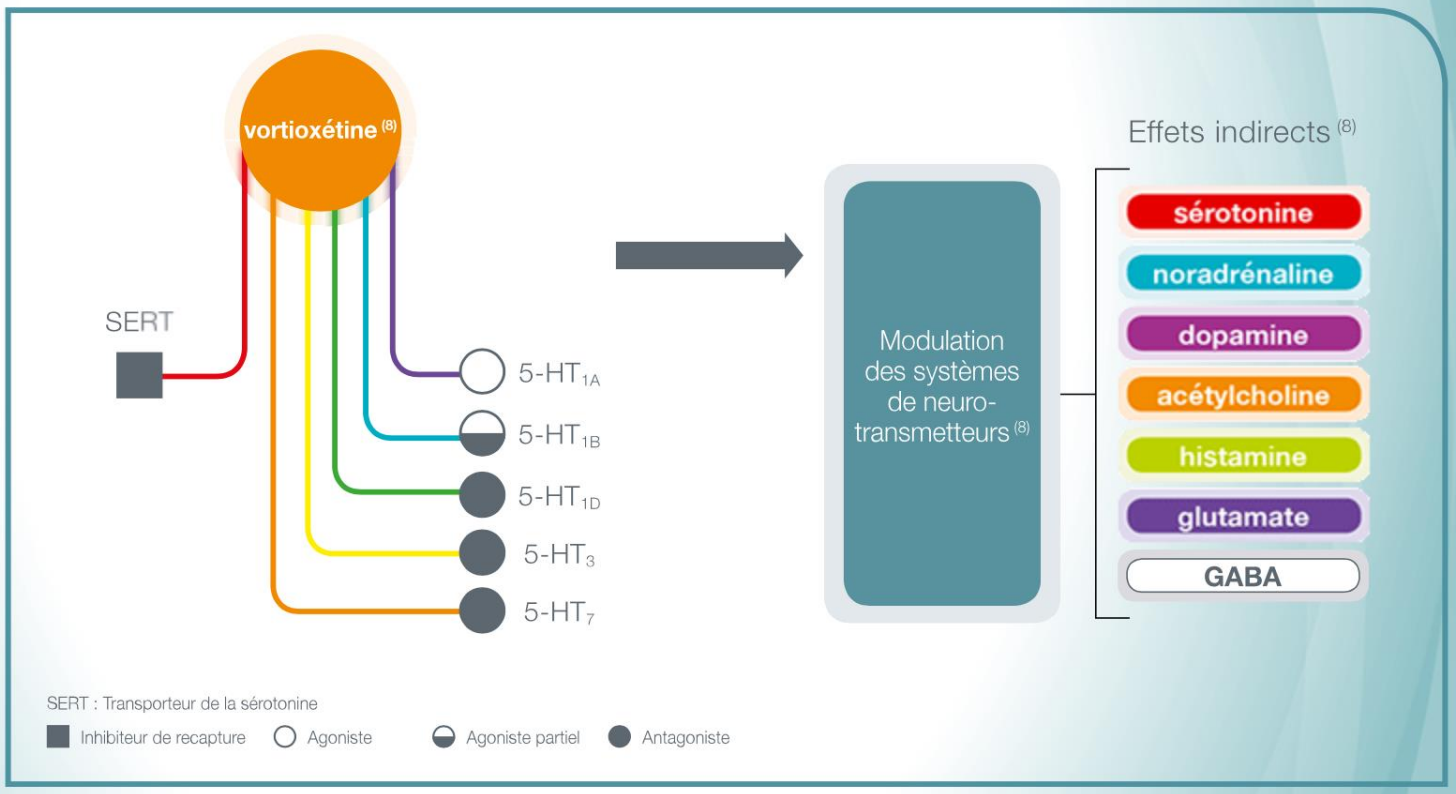
Les nouveaux antidépresseurs (et/ou anxiolytiques) atypiques à activité multimodale (ou « agents multisites ») : Tédatioxétine, Vortioxétine et Vilazodone

- **Vortioxétine** & cognition ?



ACTION MULTIMODALE : QUEL BÉNÉFICE POTENTIEL ?

- Cette activité multimodale est considérée comme responsable des effets antidépresseurs et de type anxiolytique ainsi que de l'amélioration de la fonction cognitive, de l'apprentissage et de la mémoire observés avec la vortioxétine chez les animaux [8].



Néanmoins, la contribution précise des cibles individuelles au profil pharmacodynamique observé est encore mal connue et la prudence est de rigueur lors de l'extrapolation de données animales directement chez l'homme [8].

Brintellix® vortioxétine

Antidépresseurs chez la personne âgée : quelles données (dans les troubles anxieux) ?

		TOC	Trouble panique (AP / TP)		Trouble « anxiété sociale » (phobie sociale)	TAG	SSPT
			Prévention AP	TP (avec ou ss ag.)			
ISRS	Paroxétine						
	Citalopram						
	Escitalopram						
	Fluoxétine						
	Fluvoxamine						
	Sertraline						
IRSNa	Venlafaxine						
	Duloxétine						
Imipraminiques	Clomipramine						

Javelot H. Psychopharmacology of anxiety and depression: Historical aspects, current treatments and perspectives. Ann Pharm Fr. 2016;74(2):93-118.

Antidépresseurs chez la personne âgée : quelles données (dans les troubles anxieux) ?

Journal of Anxiety Disorders 26 (2012) 1–11

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Anxiety Disorders

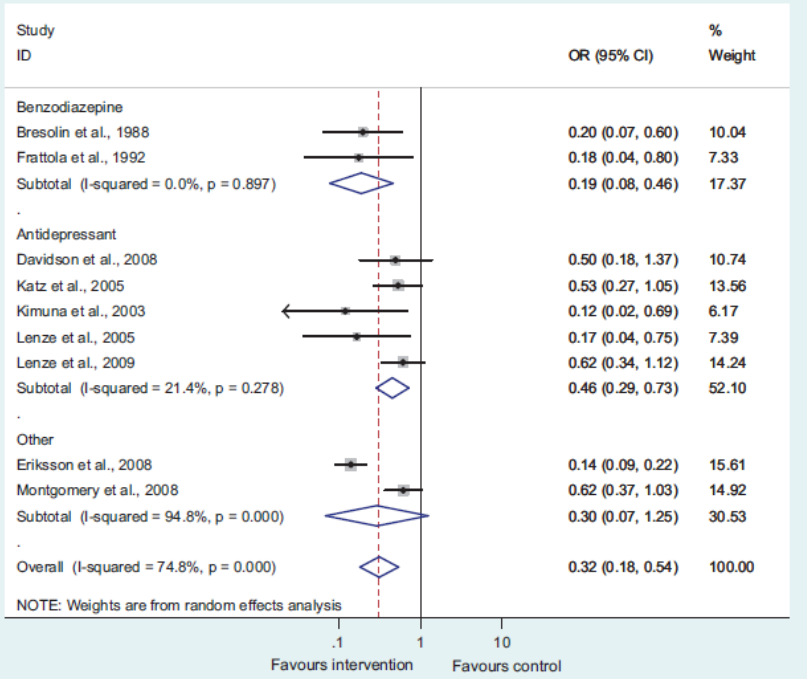
Review

Interventions for generalized anxiety disorder in older adults: Systematic review and meta-analysis

Daniela C. Gonçalves [a,*], Gerard J. Byrne [a,b]

[a] School of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Australia
[b] Royal Brisbane & Women's Hospital, Brisbane, Australia

Globalement chez le patient âgé : bénéfice des interventions pharmaco et psychothérapeutiques…



Antidépresseurs chez la personne âgée : quel choix ?

- Logique pharmacoclinique :
  - Pas de distinction de 1ère intention en terme d'efficacité (ni de molécule, ni de classe – cf recos T. Charpeaud et al./ L'Encéphale 43 (2017) 4S1-4S24),
  - Logique de tolérance guide vers exclusion (en 1ère intention) ou prudence (en 2nd intention) avec :
    - Tricycliques/imipraminiques de manière générale,
    - Paroxétine : effets anticholinergiques,
    - Fluoxétine : demi-vie très longue (+ métabolite actif aussi)
    - Citalopram / escitalopram : pour le risque d'augmentation du QT (éviter réorientation de traitement « en urgence » en cas de nécessité de prescription d'un AP),
  - **Choix à rationnaliser (prioritairement, mais non exclusivement) vers : sertraline, duloxétine (venlafaxine), mirtazapine (miansérine), vortioxétine.**

PARTIE III :

Psychotropes et logique pharmacoclinique en psychogériatrie

(par situations cliniques)

Sujet âgé et schizophrénie : quelle prise en soin ?

Schizophrènes âgés et psychotropes

Hervé JAVELOT*, Claire POLLET**

Docteurs en pharmacie, Réseau Psychiatrie information communication (PIC).

* Service de Pharmacie Clinique, Établissement public de santé Alsace Nord (EPSAN), Brumath, France ; Président des associations Phamacopsy Alsace et de la Société francophone pharmaciens et psychiatres.

** Service Pharmacie, EPSM Lille-Métropole, Armentières, France ; Présidente du Réseau PIC.

N° 232 - Novembre 2018

Patients schizophrènes vieillissants ou âgés

- Littérature
  - très riche
  - mais insuffisamment spécifique…
- 2 axes prioritaires :
- quel **rationnel pharmacothérapeutique** pour les psychotropes chez le patient schizophrène âgé ?
- principaux **enjeux chez le patient schizophrène** « gériatrique » lors de la **prescription d'antipsychotiques** dans un contexte exposant aux dangers de la polymédication

RATIONNEL EFFICACITÉ-TOLÉRANCE

- **Enquête soins médicaux ambulatoires USA** / psychotropes + fréquemment prescrits aux patients âgés par les médecins libéraux

= **antidépresseurs & anxiolytiques**

= **17 % des cas, cette prescription pouvait être perçue comme inappropriée** (prescription d'un tricyclique ou d'une benzodiazépine à demi-vie longue par exemple) (Aparasu et al., 1998).

- Curkovic et al. (2016) : chez le sujet âgé,
  - BZD, particulièrement à ½ vie longue, mais aussi ATD & AP : ↗ le risque de chute (arrêt s'avère bénéfique),
  - **ATD & AP associés ↗° du risque de mortalité**

BENZODIAZEPINES

- **Risques bien connu tolérance/dépendance**

+ l'usage chronique relié à l'augmentation du **risque de chute** + **détérioration des fonctions cognitives**,

⇒ différentes stratégies de sevrage proposées notamment par la HAS (2007, 15)

- **Mais BZD chez le sujet âgé psychotique ?**
  - Anciennes données / bénéfices pr symptomatologie de la schizophrénie remises en cause (Wolkowitz et al., 1991 ; Gaillard et al., 2006 ; Dold et al., 2012 ; Baandrup et al., 2017),
  - & Sevrage en BZD n'aggrave pas la symptomatologie psychotique et n'augmente pas les effets indésirables imputables aux antipsychotiques (Nakajima et al., 2007 ; Kitajima et al., 2012 ; Baandrup et al., 2017).

Arrêt des benzodiazépines chez des patients psychotiques

Arrêt des BZD chez le sujet âgé psychotique		
Nakajima et al. (2007)	* 25 patients psychotiques chroniques * moyenne d'âge de 54 ans	arrêt des benzodiazépines • pas associé à une détérioration psychique, • aptitudes attentionnelles améliorées
Tsunoda et al. (2010)	* 30 patients (dont 12 schizophrènes), * moyenne d'âge de 79 ans	sevrage en hypnotiques dérivés des benzodiazépines = amélioration des fonctions psychomotrices et cognitives (dont l'attention et la mémoire).
Kitajima et al. (2012)	* 30 patients schizophrènes, * moyenne d'âge de 40 ans	amélioration des fonctions cognitives avec la réduction ou l'arrêt des benzodiazépines + améliorations de la qualité de vie (évaluation subjective), & symptomatologie (symptômes négatifs et score total sur la PANSS) + pas effet indésirable significatif.

ANTIDEPRESSEURS

- Dans la schizophrénie = recours aux antidépresseurs
  - Prise en charge d'un **épisode dépressif majeur comorbide**
  - Intention de **traiter la symptomatologie négative**.

- Dans ces deux stratégies : les **antidépresseurs présentent un bénéfice contrasté**

& données de la littérature restent globalement insuffisantes (Helfer et al., 2016 ; Gregory et al., 2017)…

Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, Engel RR, Leucht S. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia : A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Psychiatry. 2016 ;173(9):876-86.

- 82 essais contrôlés, incluant 3608 patients, avec une moyenne d'âge d'environ 40 ans et une durée moyenne d'évolution de la maladie d'environ 12 ans

- **Résultats :**
  - **sertraline/Zoloft® pour les symptômes dépressifs**
  - **& fluvoxamine/ Floxyfral® et citalopram/Seropram® pour les symptômes négatifs**

    = présentent les résultats les plus probants.

Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, Engel RR, Leucht S. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia : A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Psychiatry. 2016 ;173(9):876-86.

- **Résultats :**
  - plus inconstants de la fluoxétine/Prozac® dans les deux indications,
  - peu d'évaluation portant sur la paroxétine /Deroxat®, Divarius® (+ effets anticholinergiques),

& connaissance des risques d'allongement du QT avec l'escitalopram/Seroplex® et surtout le citalopram, particulièrement chez les patients âgés et sous antipsychotiques

⇒ **sertraline** & **fluvoxamine** peuvent apparaître comme les ISRS à proposer prioritairement chez le sujet âgé respectivement pour les **symptômes dépressifs** et **négatifs**

+ **mirtazapine**/Norset® alternative pour la **symptomatologie négative**

ANTIPSYCHOTIQUES

- Indications à différenciées…

- « schizophrénies vieillies » = vieillissement des sujets atteints d'une schizophrénie à début précoce (ado ou adultes jeunes),

- & les ex « *paraphrénies tardives* »

= schizophrénie à début tardif (après 40 ans) et *« psychoses de type schizophréniques à début très tardif »* (après 60 ans) (Howard et al., 2000)

(Howard et al., 2000 ; Graux et al., 2012)

« Patients schizophrènes âgés »

- Interrogation sur l'estimation sur le « nombre d'années perdues » en lien avec la maladie ?

- Variable en fonction des études : estimation entre 10 à 20 années (Folsom et al., 2006 ; Jeste et Maglione, 2013, Hjorthøj et al., 2017),

- **Extrapolation de telles données ?**
  - patient schizophrène de 40 ou 50 ans serait *« médicalement comparable »* à des personnes 60 ou 70 ans dans la population générale ?
  - prise en charge pharmacologique en conséquence, en considérant qu'un patient schizophrène de 45 ans, par exemple, s'apparenterait à un patient âgé ?

« Patients schizophrènes âgés » :
histoire d'une évolution de la maladie…

- Patients connaissant un début précoce de leur maladie,

= en moyenne…

= symptomatologie globale de la schizophrénie s'améliore avec l'âge :

  - moins de symptômes positifs et moins graves que les jeunes patients (mais persistance des symptômes négatifs),
  - amélioration du fonctionnement psychosocial,
  - consommation réduite de substances psychoactives,
  - diminution du risque d'hospitalisation
  - meilleure qualité de vie (en lien avec la santé mentale)

(Folsom et al., 2006 ; Jeste et Maglione, 2013)

NB : La possibilité d'une rémission symptomatologique ne doit être ni écartée (Moncrieff, 2015), ni surinterprétée (Correll et al., 2018).

ANTIPSYCHOTIQUES & patient schizophrène âgé : 3 ?

- Quelle dose ? 1
- Quelle durée ? 2
- Quelle molécule ? 3

DOSE ANTIPSYCHOTIQUE

- Globalement **plus faible**
  - dans le cadre d'une **schizophrénie vieillissante** : amendement global de la symptomatologie positive (Jeste et Maglione, 2013) (dans certaines limites)
  - dans le cadre d'une **schizophrénie à début tardif** : du fait d'une réponse thérapeutique à des doses plus faibles que chez le sujet jeune (Folsom et al., 2006).

DOSE ANTIPSYCHOTIQUE

- Plus grande susceptibilité du sujet âgé de développer des symptômes moteurs comme les syndromes extrapyramidaux et les dyskinésies tardives (Howard, 2000 ; Jeste et Maglione, 2013).

= raisons pharmacocinétiques (augmentation de la fraction libre en médicament et du passage de la barrière hématoencéphalique)

& pharmacodynamiques (sensibilité des récepteurs D2)

(Jeste et Maglione, 2013)

DOSE ANTIPSYCHOTIQUE : adaptation ?

- Adaptation : bien évidemment guidée par la clinique

Mais…dose de départ (et potentiellement suffisante) en AP doit correspondre à 25 à 50 % de la dose du sujet jeune chez les patients à début tardif (Jeste et Maglione, 2013) ; voire des doses plus faibles dans les débuts très tardifs (Howard et al., 2000).

- Patients à début précoce… question de la réduction de posologie + délicate = traitement continu à une dose supérieure ou égale à 50 % de la dose quotidienne standard est (théoriquement) requis

⇒ diminution des doses en deçà augmente le risque de rechute (Corell et al., 2018).

DUREE de traitement ANTIPSYCHOTIQUE

FORUM – IS THE RISK-BENEFIT RATIO OF LONG-TERM ANTIPSYCHOTIC TREATMENT FAVORABLE FOR MOST PEOPLE WITH SCHIZOPHRENIA, AND WHAT CAN WE DO TO IMPROVE IT?

What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia?

Christoph U. Correll[1-4], Jose M. Rubio[1-3], John M. Kane[1-3]

[1]Zucker Hillside Hospital, Psychiatry Research, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; [2]Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, NY, USA; [3]Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; [4]Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany

- Faisceau de **preuves solides pour = efficacité à moyen terme**

= 1 à 3 ans, avec une réduction du risque de rechute sur cette période, sous traitement,

- & seulement… pas de preuves convaincantes « contre l'efficacité à long terme de ces mêmes traitements » (Corell et al., 2018).

DUREE de traitement ANTIPSYCHOTIQUE

- Pourquoi cette **recommandation de traitement continu (par défaut)** ?

1/ En dépit de l'augmentation du risque cardiovasculaire sous antipsychotiques, ces traitements sont associés à une diminution du taux de mortalité chez les patients schizophrènes (risque demeurant plus élevé que dans la population générale),

2/ Impossibilité actuelle d'identifier des patients :

* pouvant être traités par des doses d'antipsychotique inférieures à 50 % des doses standards
* pouvant même bénéficier d'un arrêt de traitement en toute sécurité (Corell et al., 2018).

CHOIX DE L' ANTIPSYCHOTIQUE

- Equipe de Stefan Leucht a publié 1ère méta-analyse permettant d'évaluer les antipsychotiques chez patients schizophrènes âgés (Krause et al., 2018)

  - 18 essais contrôlés-randomisés,
  - 1 225 patients,
  - définition même de « sujet âgé » différente en fonction des études ; population globale **moyenne d'âge d'environ 66 ans** // durée moyenne d'essai de 10 semaines.

  ⇒ **Données disponibles plaident globalement en faveur de l'olanzapine /Zyprexa® sur le versant de l'efficacité, comme de la tolérance**.

ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/euroneuro

Antipsychotic drugs for elderly patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis

Marc Krause[a,c,*], Maximilian Huhn[a], Johannes Schneider-Thoma[a], Philipp Rothe[a], Robert C Smith[b], Stefan Leucht[a]

[a]*Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technical University of Munich, Klinikum rechts der Isar, Ismaningerstraße 22, 81675 Munich, Germany*
[b]*New York University Medical School, Department Of Psychiatry, and Nathan Kline Institute for Psychiatric Research, New York, USA*
[c]*Ludwig-Maximilians Universität München, Germany*

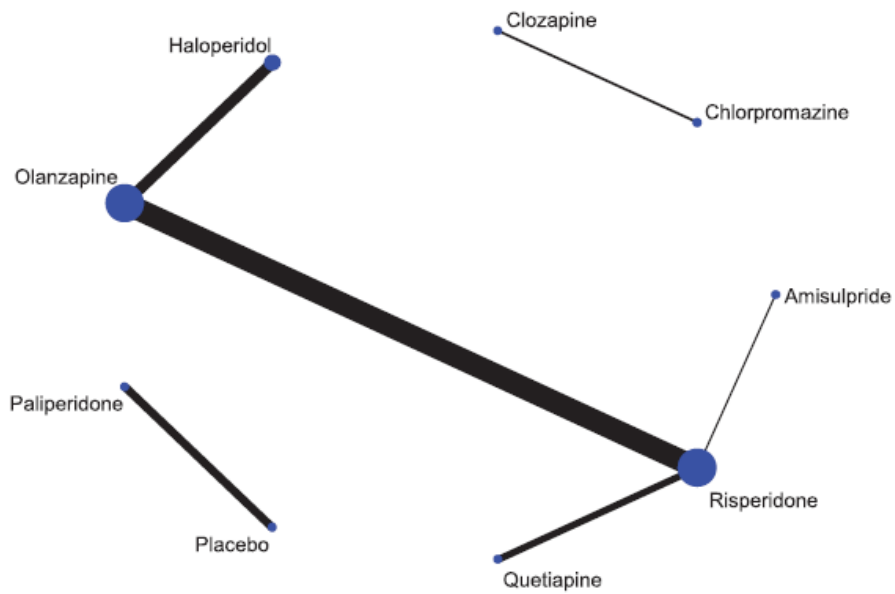


Fig. 1 Plot of direct comparisons – overall symptoms.
The figure shows the direct comparisons of included studies.
The thickness of the line corresponds to the inverse variance of the direct comparisons
The size of the nodes corresponds to the number of trials that study the treatments.

(Krause et al., 2018)

OLANZAPINE

EFFICACITE :

- > halopéridol /Haldol® sur la symptomatologie générale, les symptômes négatifs et en termes de réponse (seule comparaison « face à face » entre antipsychotiques significative)
- associée à moins d'abandons d'études que la rispéridone /Risperdal®.

TOLERANCE :

- élévation moindre de la prolactine comparativement à la rispéridone et à l'halopéridol,
- associée à une moindre utilisation de médicaments antiparkinsoniens que l'halopéridol.

(Krause et al., 2018)

- Les données récentes chez les patients schizophrènes âgés, reposant sur un nombre limité d'études, mettent en lumière :

– l'absence de données exploitables sur un antipsychotique « récent » : l'aripiprazole /Abilify® (dont les mentions légales de la monographie française font figurer que la sécurité et l'efficacité chez le patient de plus de 65 ans n'ont pas été établies)

– le manque de données sur d'autres molécules potentiellement intéressantes dans certaines situations comme la quétiapine /Xeroquel® et la clozapine / Leponex®, ainsi que les connaissances encore limitées concernant le recours aux antipsychotiques atypiques d'action prolongée.

Utilisation de la rispéridone et de l'olanzapine chez le patient schizophrène âgé : synthèse

	RISPÉRIDONE	OLANZAPINE
Posologie du sujet âgé	- Initiale : 0,5 mg, 2x/j - Adaptation par paliers journaliers de 0,5 mg, 2x/j - Maximale : 1 à 2 mg, 2x/j	- Initiale : 5 mg/j - Adaptation posologique au-delà possible
Formes galéniques adaptées au sujet âgé (si problème de déglutition)	- Formes orodispersibles (Risperdal® et Rispéridone® génériques) - Solution buvable (Risperdal® et Rispéridone® génériques) N.B. : voir la section APAP ci-après avec le recours possible à Risperdal Consta® 25 mg	- Formes orodispersibles (Zyprexa® et Olanzapine® génériques) N.B. : - pour les adaptations de doses < 5 mg, diluer le comprimé orodispersible avec une seringue d'eau (ex : 10 ml) et prélever la quantité requise de la solution (5 ml des 10 ml précédents pour une dose de 2,5 mg avec un comprimé de 5 mg par ex) à l'aide de la seringue pour l'administrer au patient par voie orale, - en cas d'agitation/agressivité avec refus de la prise orale recours possible à Zyprexa® 10 mg, solution injectable (destiné seulement à une utilisation de courte durée – 3 jours consécutifs maximum)
Insuffisances rénale et hépatique	Posologies initiales et d'entretien à diviser par deux et augmentation des doses plus lente.	Dose initiale plus faible (5 mg/j) et augmentation des doses avec précaution.
Comparatif des effets indésirables	Plus à risque de syndromes extrapyramidaux et d'hyperprolactinémie et, dans une moindre mesure, d'augmentation du QT, de symptômes gastro-intestinaux, que l'olanzapine	Plus à risque d'effets anticholinergiques, de troubles métaboliques (hypertriglycéridémie et effets diabétogènes), de prise de poids, que la rispéridone.
Antipsychotique d'action prolongée (Apap)	- Possibilité de recours au Risperdal Consta® 25 mg avec prudence chez le sujet âgé - En cas d'insuffisance rénale si une dose de 2 mg/j apparaît bien tolérée le passage au Risperdal Consta® 25 mg est envisageable. N.B. : l'efficacité et la sécurité de Xeplion® (palipéridone) n'ont pas été établies chez les patients âgés de plus de 65 ans.	- Zypadhera® n'a pas été étudié de façon systématique chez les patients âgés (plus de 65 ans) et il n'est pas recommandé d'initier ce traitement chez les patients de plus de 75 ans. - Chez le sujet âgé et chez les patients insuffisants rénaux et hépatiques : Zypadhera® ne doit pas être utilisé à moins qu'un traitement bien toléré et efficace par olanzapine orale n'ait été établi. Une dose initiale plus faible (150 mg toutes les 4 semaines) doit être envisagée pour ces patients. N.B. : prendre en considération le risque de syndrome post-injection avec la nécessité d'un suivi adapté.

(D'après les monographies officielles de l'ANSM).

Sujet âgé états psychotiques…et au-delà : quel rationnel ?

Pas de « gold standard », mais schématiquement les neuroleptiques classiques du fait de leurs effets indésirables ne sont pas recommandés

CLINICAL REVIEW

CLINICIAN'S CORNER

Efficacy and Comparative Effectiveness of Atypical Antipsychotic Medications for Off-Label Uses in Adults

A Systematic Review and Meta-analysis

Alicia Ruelaz Maher, MD
Margaret Maglione, MPP
Steven Bagley, MD
Marika Suttorp, MS
Jian-Hui Hu, MPP

(...)

Conclusions Benefits and harms vary among atypical antipsychotic medications for off-label use. For global behavioral symptom scores associated with dementia in elderly patients, small but statistically significant benefits were observed for aripiprazole, olanzapine, and risperidone.

(...)

©2011 American Medical Association. All rights reserved.

Sujet âgé états psychotiques…et au-delà : quel rationnel ?

Impératifs :

- Adaptation à la situation clinique,
- Au profil du patient

Parkinson : quétiapine ou clozapine

Mais est-ce compatible : effets indésirables / réponse clinique ?

Sujet âgé états psychotiques…et au-delà : quel rationnel ?

Impératifs :

- Adaptation à la situation clinique,
- Au profil du patient

Agitation dans la démence : rispéridone, olanzapine +/- aripiprazole

Mais est-ce compatible : effets indésirables / réponse clinique ?

	Dyskinésies aiguës	Syndrome parkinsonien	Akathisie	Dyskinésies tardives	Epilepsie	Prise de poids	Dyslipidémies	Hyperglycémie	Hyperprolactinémie	Effets anticholinergiques	Allongement du QT
Amisulpride	0	0	0	0	+	++	0	0	+++	0	0
Aripiprazole	0	0	++	0	+	0	0	0	0	0	0
Chlorpromazine	+	+	+	+	+	+	++	+	+	+++	+
Clozapine	0	0	0	0	+++	+++	+++	+++	0	+++	+
Halopéridol	+++	+++	++	+++	+	+	0	0	+++	0	+
Olanzapine	0	0	0	0	+	+++	+++	+++	0	+	0
Quétiapine	0	0	0	0	0	++	+	++	0	+	0
Rispéridone	+	+	++	0	+	+	0	0	++	0	+

Symptômes psychotiques & Parkinson : rationnel connu, mais en évolution…

mhc
MENTAL HEALTH CLINICIAN

PSYCHOPHARMACOLOGY PEARL Open Access

Treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson disease

Jack J. Chen, PharmD, BCPS, BCGP, FASCP, FCCP[1]

How to cite: Chen JJ. Treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson disease. Ment Health Clin [Internet]. 2017;7(6):262-70. DOI: 10.9740/mhc.2017.11.262.

Abstract

Persistent psychotic symptoms will develop in up to 60% of patients with Parkinson disease (PD). The initial approach to the management of PD psychosis (PDP) begins with addressing concurrent systemic conditions associated with psychotic behavior, such as delirium, medical conditions (eg, infections), psychiatric disorders (eg, major depression with psychotic symptoms, mania, schizophrenia), and substance misuse or withdrawal. A review of current medications is recommended, and medications that may trigger psychotic symptoms should be eliminated. If possible, antiparkinson medications should be reduced to the minimum therapeutic dose or discontinued in a sequential manner. Generally, dose reduction or discontinuation of anticholinergics is attempted first, followed by that of monoamine oxidase B inhibitors, amantadine, dopamine agonists, catechol-*O*-methyltransferase inhibitors, and lastly carbidopa/levodopa. The aim of antiparkinson medication dose reduction is to achieve a balance between improving drug-related psychotic symptoms and not significantly worsening the motor symptoms of PD. If additional measures are needed for chronic PDP treatment, the use of second-generation antipsychotics, such as clozapine, pimavanserin, or quetiapine, must be considered. The first-generation antipsychotics (eg, fluphenazine, haloperidol) are not recommended. In the patient with comorbid dementia, the addition of a cholinesterase inhibitor might also be beneficial for PDP. The choice of agent is based on patient-specific parameters, potential benefit, and side effects.

Keywords: Parkinson disease, psychosis, movement disorders, nonmotor symptoms, pimavanserin, clozapine, quetiapine, antipsychotics

Orientation vers clozapine, quétiapine et par la suite pimavansérine

Pimavansérine

- Pimavansérine :

⇒ Approuvé par la FDA depuis Avril 2016 : NUPLAZID®

= agoniste inverse des récepteurs 5-HT_{2A} (hte aff) et 5-HT_{2C} (sans activité notable sur D_2, ni d'effets anticholinergique et antihistaminique)

= antipsychotique pour psychose associée à la maladie de Parkinson.

- Pimavansérine / rationnel chgt à évolution rapide :

- Black KJ et al. Guidance for switching from off-label antipsychotics to pimavanserin for Parkinson's disease psychosis: an expert consensus. CNS Spectr. 2018;23(6):402-413.
- Lyons KE et al. Changing the treatment paradigm for Parkinson's disease psychosis with pimavanserin. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019;12(7):681-691.

ANTIPSYCHOTIQUES & POLYMÉDICATION IATROGÈNE

- QT
- IM et anticoagulants
- Effets anticholinergiques

Médicaments, QT long & risque de torsade de pointe

Sexe féminin
Bradycardie (<50 bpm) ou pauses (bloc AV complet, maladie du sinus, dysfonction du pacemaker)
Hypokaliémie (et ses causes, y c. diurétiques, consommation de réglisse, vomissements, diarrhées, etc.)
Hypomagnésémie sévère
Hypocalcémie
Anorexie
Régime (amincissant) riche en protéines liquides
Fibrillation auriculaire paroxystique
Insuffisance cardiaque ou cardiopathie sévère. Dans une moindre mesure, hypertrophie ventriculaire gauche
Insuffisance rénale (si adaptation insuffisante des doses de médicament à élimination rénale)
Allongement de l'intervalle QT sur l'ECG de base
Prescriptions de deux médicaments allongeant l'intervalle QT
Interaction médicamenteuse augmentant les taux plasmatiques du médicament allongeant le QT
Susceptibilité génétique
Evénement neurologique aigu
Neuropathie autonome
Hypothermie

Médicaments, QT long & risque de torsade de pointe

MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf. médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf. médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment les antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, de l'hydroxychloroquine, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.

Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

(amiodarone, amisulpride, arsenieux, chloroquine, chlorpromazine, citalopram, cyamemazine, diphemanil, disopyramide, dolasetron, domperidone, dronedarone, droperidol, erythromycine, escitalopram, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, haloperidol, hydroquinidine, hydroxychloroquine, hydroxyzine, levomepromazine, lumefantrine, mequitazine, methadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipamperone, pipéraquine, pipotiazine, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine, sulpiride, sultopride, tiapride, toremifene, vandétanib, vincamine, zuclopenthixol)

Sujet âgé et dépression : quel prise en soin ?

Antidepressants for depressed elderly (Review)

Mottram PG, Wilson K, Strobl JJ

THE COCHRANE COLLABORATION®

Pas de « gold standard », mais schématiquement les tricycliques du fait de leurs effets indésirables ne sont pas recommandés

Authors' conclusions

Our findings suggest that SSRIs and TCAs are of the same efficacy. However, we have found some evidence suggesting that TCA related antidepressants and classical TCAs have different side effect profiles and are associated with differing withdrawal rates when compared with SSRIs. The review suggests that classical TCAs are associated with a higher withdrawal rate due to side effect experience, although these results must be interpreted with caution due to the heterogeneity of the drugs and patient populations.

Des généralités de classe discutables…

Vision schématique théorique

Dire ISRS est schématique…

Médicaments	½ vie (jours)	Profil pharmacologique principal					
		IRS	IRNa	IRDa	Antagoniste 5HT2C	Anticholinergique/ muscarinique	Antihistaminiques
Escitalopram	1.1-1.4	X					
Citalopram	1.5	X					X
Fluoxétine	2-6 (norF. 4-16)	X	X		X		
Fluvoxamine	0.7	X					
Paroxétine	0.9	X	X			X	
Sertraline	1-1.1 (desMeS.2-4)	X		X			

Reste toujours schématique…

Des contextes spécifiques qui ne modifient pas (ou peu) la règle générale : ex. dépression & Parkinson

Clinical Review & Education

Review

Pharmacological Treatment of Parkinson Disease A Review

Barbara S. Connolly, MD; Anthony E. Lang, MD

JAMA. 2014;311(16):1670-1683. doi:10.1001/jama.2014.3654

Table 5. Treatment of Nonmotor Symptoms of Parkinson Disease

Nonmotor Symptom	Medication	Dosage	Level of Recommendation[a]	Adverse Effects
Depression	Citalopram	10-20 mg once daily	U	Akathisia, anorexia, nausea, drowsiness, and sexual dysfunction
	Fluoxetine	10-50 mg once daily	C	Same as citalopram
	Paroxetine	20-40 mg once daily	U	Same as citalopram
	Sertraline	25-200 mg once daily (rarely >100 mg)	U	Same as citalopram
	Venlafaxine extended release	37.5-225 mg once daily	B	Drowsiness, insomnia, sexual dysfunction, and gastrointestinal symptoms
	Nortriptyline	25-150 mg/d single or divided	C	Anticholinergic effects[d], orthostatic hypotension, ventricular arrhythmias, heart block, drowsiness, sexual dysfunction, and weight gain
	Desipramine	25-150 mg/d single or divided	B	Same as nortriptyline

[a] Level of recommendation is based on the number and strength (as defined by American Academy of Neurology classes I-IV as outlined in eTable 1 in the Supplement) of studies available: A = established effective; B = probably effective; C = possibly effective; U = data inadequate or conflicting.[137]

Clinical Review & Education

Review

Pharmacological Treatment of Parkinson Disease A Review

Barbara S. Connolly, MD; Anthony E. Lang, MD

JAMA. 2014;311(16):1670-1683. doi:10.1001/jama.2014.3654

Tricycliques plus efficaces que ISRS, IRSNa ou pramipexole (SIFROL®) dans la dépression de la maladie de Parkinson

⇒ Mais du fait des effets indésirables des tricycliques, les traitements les plus récents (ISRS notamment) sont davantage utilisés.

Depression

The literature on treatment of depression in Parkinson disease is mixed. A 2013 systematic review and meta-analysis assessed 6 RCTs (2 small CI, 1 intermediate CI, 1 intermediate CII, 2 small CIII) of antidepressants for depression in patients with Parkinson disease (involving sertraline, citalopram, paroxetine, venlafaxine, desipramine, and nortriptyline).[87] There was no statistically significant superiority of antidepressants compared with placebo, as a group or by class, but tricyclic antidepressants were superior to selective serotonin receptor inhibitors (SSRIs; 2 studies[88,89]). However, a sensitivity analysis that excluded studies with questionable results, high risk of bias (3 of 6 studies), or both found antidepressants to be efficacious. Two other recent meta-analyses showed no significant pooled effect of antidepressants and insufficient evidence to support use of SSRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), or pramipexole, but tricyclic antidepressants were found more efficacious than placebo.[90,91] All 3 studies (large CI, intermediate CII, small CIII)[92-94] assessing pramipexole for depression in patients not requiring further treatment of motor symptoms were positive, but only the largest was placebo-controlled.

Although evidence is lacking for the use of specific SSRIs and SNRIs to treat patients with Parkinson disease–related depression, in our experience, both can be effective for this indication. Sertraline, escitalopram, citalopram, and extended-release venlafaxine are commonly used due to familiarity and low likelihood of major adverse effects. Although we find tricyclic antidepressants, in particular nortriptyline and desipramine, effective, they are used less frequently due to concerns about adverse effects in older patients who are cognitively impaired. Pramipexole is an option, especially when both motor and mood symptoms are being targeted.

PARTIE IV :

Effets anticholinergiques & psychogériatrie