

Psychotropes et sujet âgé

« On appelle le psychologue pour faire parler le patient âgé et le psychiatre pour le faire taire »

Pr O SAINT JEAN
Conflit d'intérêt : aucun

Psychiatrie et Psychotropes

- Psychiatrie du sujet âgé:
 - relativement peu étudiée, mal connue
- Place des psychotropes chez le sujet âgé:
 - *extrapolation* des résultats obtenus chez les S.Jeunes
 - *mésusage*:
 - hors cadre psychiatrique
 - *overuse, underuse, misuse*

Consommation de psychotropes % de sujets consommant France 2011

	70-79 ans		80-89 ans		90-99 ans		100 ans et +		Total > 70 ans	
	EGB	EHPAD	EGB	EHPAD	EGB	EHPAD	EGB	EHPAD	EGB	EHPAD
Anxiolytiques (N05B)	21,5	48,1	26,3	39,7	26,0	34,8	42,3	37,2	23,6	38,8
Benzodiazepine related drugs (N05CD)	10,8	26,3	13,7	23,4	13,6	21,2	19,7	17,2	12,1	22,7
Benzodiazepine derivatives (N05CF)	1,4	2,8	0,3	1,9	0,1	1,1	0,0	1,1	0,9	1,7
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (N06AB)	8,3	30,4	11,0	30,6	12,8	24,3	13,4	22,3	9,6	27,9
Autres antidépresseurs (N06AF,AG, AX)	7,2	22,5	9,5	25,1	11,0	19,9	16,2	17,2	8,3	22,7
Antipsychotiques (N05A)	3,7	33,6	4,9	24,0	6,7	17,1	9,2	19,0	4,4	22,3
Antiépileptiques (N03A)	6,6	25,3	6,2	14,3	5,2	10,2	4,9	9,9	6,3	13,8

Données personnelles

Sensibilité accrue aux psychotropes

- Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques
- Polypathologie
- Polymédication
- Problème de compliance
- Mésusage (addiction, arrêt intempestif)

Tendance au mésusage: inéaduation entre la prescription et la prévalence des pathologies psychiatriques

– Surprescription

- Fq BZD > Fq des patho. anxieuses
- Fq NLP > Fq des patho. Délirantes
- AD: 20% de concomitants

– Pathologies psychiatriques mal-traitées

- dépression: poso. inadaptée, durée insuffisante

Anxiolytiques

- Recommandation HAS 2007: « modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé »
- Retraits du marché (2011/2012): Equanil*, Noctran*, Mépronizine*

Anxiolytiques: Famille non homogène

- Benzodiazépines ($\frac{1}{2}$ vie brève, intermédiaire, longue)
- Anxiolytiques Non Benzodiazépiniques
 - Buspirone (Buspar*)
 - Hydroxysine (Atarax*)
 - *Méprobamate (Equanil*)*: retiré en janv. 2012
- Neuroleptiques (QS)

Benzodiazépines

- effets indésirables chez le sujet âgé:
 - perturbation cognitive
 - ralentissement psychomoteur
 - sédation
 - déséquilibre, chute, fracture du col du fémur
- réaction *paradoxe*
- *mésusage*: long cours, dépression, douleur, insomnie
- addiction, synd. de sevrage (ds)

Syndrome de sevrage

- signes généraux: *fréquents*
anxiété, insomnie, céphalées
- signes plus spécifiques: confusion, hallucination
- + *rares*: tr. vigilance, convulsions, tr.coordination, coma

Benzodiazépines

- Quand?
 - en 2^{ème} intention
 - anxiété pathologique : Tt symptomatique
 - démence + agitation/agressivité ??

Benzodiazépines

- prévention des effets indésirables
 - posologies faibles (diminuer les posologies de moitié)
 - molécules de demi-vie courte ou intermédiaire et sans métabolite actif (ex : oxazepam, lorazepam, alprazolam)
- prévention du sevrage et de l'addiction
 - durée limitée (4 semaines)
 - informer le patient des risques de dépendance
 - planifier avec lui l'arrêt du traitement
 - arrêt progressif pour éviter un syndrome de sevrage

Hydroxysine (Atarax*)

- *Pas d'étude chez le sujet âgé*
- *L'hydroxyzine est un dérivé de la pipérazine (=NLP)*
 - propriétés anxiolytique, sédatrice, antihistaminique et antalgique
 - pas de dépendance, activité anticholinergique
- Quand?
 - Troubles anxieux: en 2^{ème} ligne
 - Troubles du sommeil
- Comment?
 - Poso.: 25-75 mg/j

Les antidépresseurs

DCI
Inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (ISRS)
escitalopram
citalopram
fluoxétine
fluvoxamine
paroxétine
sertraline
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
duloxétine
milnacipran
venlafaxine
Autres antidépresseurs
vorioxétine
miansérine
mirtazapine
tianeptine
Imipraminiques
clomipramine
amoxapine
amitriptyline
maprotiline
dosulépine
doxépine
trimipramine
imipramine
IMAO sélectif A
moclobémide
IMAO non sélectif
iproniazide

Antidépresseurs

- Antidépresseur « idéal »
 - très efficace, rapide, peu d'EI, rareté des interactions, non tox.
- Antidépresseur « réel »
 - efficacité: 60%
 - action retardée
 - effet indésirable: 60%
 - Interactions fréquentes
 - +/- toxique

Antidépresseurs

- *Quand?*
 - Etat Dépressif Majeur (caractérisé)
 - Troubles anxieux
 - Attaque de panique, Anxiété généralisée:
 - Signes Psycho-Comportementaux (démence) ?

15

IRS

- fluoxétine, paroxétine, citalopram, escitalopram, sertraline, fluvoxamine, duloxétine : efficace, tolérance, maniabilité (+ voie parentérale: citalopram)
- **Effets secondaires**
 - digestif, tr. sexuels, insomnie, perte de poids, impatiences
 - sérotoninergique:
 - nervosité (fluoxétine: 30%)
 - hyponatrémie (SIADH)
 - allongement QT (citalopram, escitalopram)
 - synd. extra-pyramidal
 - Hémorragie
 - Synd. Sérotoninergique (DS)

Synd.sérotoninergique *au moins 3 signes :*

- confusion ou hypomanie
- agitation
- myoclonies
- hyperréflexie
- mydriase
- hyperthermie
- hypersudation
- frissons
- tremblements
- diarrhée

17

IRS

- Comment?
 - EDM:
 - d'emblée à posologie efficace
- NB: recommandations **AFFSAPS 12/2011**, doses max.
citalopram: 20 mg, escitalopram: 10 mg
- évaluation de l'efficacité: 10 j. pour l'anxiété, 6-12 semaines sur la dépression
 - tolérance
 - durée: 1 an (pour un 1er épisode)

Tricycliques

- Quand?
 - EDM: en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne et en psychiatrie
 - Tr. anxieux: idem
- Comment?
 - Poso. faible, augmentation progressive (dosage possible)
 - Surveillance TA, ECG, dysurie, constipation
- Anafranil*, Tofranil*, Laroxyl*
- Efficaces mais effets indésirables problématiques chez le sujet âgé:
 - Anticholinergiques
 - Antihistaminiques
 - Adrénolytique: *hypoTA orthostatique*
 - Quinidine like: *allongement PR*

Autres Antidépresseurs

- ISRS+NA : venlafaxine (Effexor*)
 - *EI*: sueurs, toxicité cardiaque, neurotoxicité, HTA
- IMAO (sélectifs): moclobémide (Moclamine*)
- Miansérine (Athymil*), mirtazapine (Norset*)
EI: tr. vigilance, neutropénie
- Tianéptine (Stablon*)
 - (risques d'abus et de dépendance –*stups 09/2012*)
- Agomélatine (Valdoxan*)
 - hépatotoxicité (*lettre ANSM 10/2012*)

Neuroleptiques (dit antipsychotiques)

classiques: Haldol*, Tercian*, Loxapac*

atypiques: Risperdal*, Zyprexa*, Leponex*,
Abilify*, Xeroquel*

Neuroleptiques et sujet âgé

Effets Indésirables

- Synd. Parkinsonien, acathisie, dyskinésies tardives, dyskinésies aiguës
 - Anticholinergiques
 - HypoTA orthostatiques, tr. conduction
 - Chutes
- + Synd. Malin (*confusion, hypertonie, hyperROT, hyperth., sueurs, instabilité hémodynamique, rhabdomyolyse*)

Neuroleptiques et sujet âgé

Quand ?

- tr. délirant, schizophrénie
- mélancolie délirante
- manie
- confusion onirique
- démence + délire-agitation ?
- CI: **Parkinson, Lewy, ATCD mauvaise tolérance**

Neuroleptiques et sujet âgé

Comment ?

- Monothérapie - Quel neuroleptique? (QS)
- Poso:
 - posologie la plus basse
 - augmentation progressive de la posologie
 - efficacité: 1/3-1/2 poso. adulte jeune
- Efficacité (QS), Tolérance: clinique, ECG
- **Pas de correcteurs (antiparkinsoniens)**
- Durée de prescription la plus courte
- Jamais d'arrêt brutal (rebond, dyskinésies)

Neuroleptiques et sujet âgé

Comment ?

- Evaluation de l'efficacité après...
 - tr. délirants, scz: 2 sem.
 - mélancolie délirante: 1 sem.
 - manie: 5 j
 - confusion onirique: 24h
 - démence + délire-agitation: 5 j

Neuroleptiques et sujet âgé

Comment ?

- Durée de prescription /possibilité d'arrêt après...
 - tr. délirants, scz: 6 mois – à vie
 - mélancolie délirante: 6 mois
 - manie: 3 mois
 - confusion onirique: 1 sem.
 - démence + délire-agitation: ?

Quels Neuroleptiques ?

Les classiques

- Moins efficaces ?
- Effets secondaires fréquents
 - Confusion, troubles cognitifs
 - Effets extra-pyramidaux, sd malin, dyskinésies tardives : 30% incidence annuelle
 - Effets anticholinergiques, allongement du QT, comitialité
- Les atypiques
 - Les effets secondaires sont peut être moins fréquents...mais :
 - effets extra-pyramidaux dose dpdt
 - allongement de l' espace QT
 - augmentation du cholestérol et glycémie
 - **AVC, décès** (synd. démentiel)

Neuroleptiques Atypiques

Depuis mars 2004...

- Information de pharmacovigilance de l'AFSSAPS: *Zyprexa**, *Risperdal**: utilisation déconseillée chez les **sujets déments** (troubles du comportement et symptômes psychotiques). Augmentation du taux de décès et d'accidents cérébrovasculaires.
- "...et risques similaires avec les autres NLP ne sont pas exclus"

Neuroleptiques Atypiques

- Donc, le cas échéant [Steinberg, 2012]:
 - surveillance ECG (référence, 1 semaine, 1 mois, 3 mois, tous les 3 mois);
 - glycémie, triglycéride (référence, 3 mois, 6 mois, tous les 6 mois)
 - Poids
 - ...et surtout durée limitée de prescription (3-6 mois)

Posologies usuelles

- Risperidone : 0,25 à 2 mg/j
- Olanzapine : 2,5 à 10 mg/j
- Clozapine : 100 à 300 mg/j (surveillance NFS)

Thymorégulateurs

Lithium
Valproate
Carbamazépine
Lamictal, trileptal

Thymorégulateurs

Quand ?

- Maladie bipolaire
- État maniaque
- État mixte
- Démence avec désinhibition, excitation ?

Thymorégulateurs

- Lithium: risque de toxicité important
- Valproate
 - Dépamide*, Depakote*
 - EI: tr. hépatiques, hématologiques (surveillance)
- Carbamazépine
 - Tégrétol*
 - EI: tr. hépatiques, hématologiques (surveillance), tr. Dermatologiques
- Place future des antiépileptiques (Lamictal*,...)?

Cas particulier des troubles
comportementaux dans les
démences

Agitation, agressivité

Antidépresseurs

Antipsychotiques classiques et atypiques

Molécules diverses

Agitation/agressivité ?

Sous tendue par

Une réaction logique de défense du patient devant une situation qu'il ne maîtrise ou ne comprend

L'expression psychique d'un trouble somatique (douleur notamment)

Une co-morbidité psychiatrique

Un trouble spécifique de la maladie neurologique

Secondaire à un autre trouble (délire, hallucination notamment)

Réactionnelle à un soin ou spontanée

Langage du malade à respecter ?

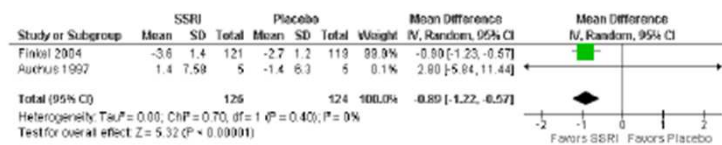
Antidépresseurs dans l'agitation/psychose

9 études (692 patients)

ISRS vs placebo (4), ISRS vs NL typiques (3), ISRS vs atypique (1)

ISRS vs placebo : 2 études en faveur d'une réduction de l'agitation (CMAI : -0,90)

Figure 3. Forest plot of comparison: I SSRI versus Placebo, outcome: I.1 CMAI Change in Total Score.



Effets très modestes

Figure 3. Forest plot of comparison: I SSRI versus Placebo, outcome: I.1 CMAI Change in Total Score.

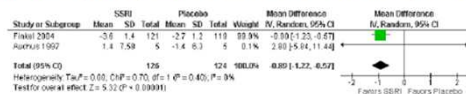
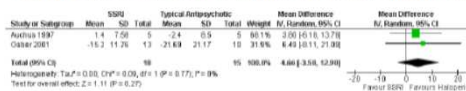


Figure 5. Forest plot of comparison: I SSRI versus Haloperidol, outcome: I.1 CMAI Total Score.



Neuroleptiques typiques

Schneider LS et al, JAGS 1990 :

Méta-analyse de 33 essais (17 vs placebo, 16 vs autre neuroleptique)

NL vs placebo : effet très modeste (effect size à 0,18)

Haloperidol ou thioridazine (Melleril[®]) contre autre neuroleptique : NS

Lonergan E et al, Cochrane 2001

Meta-analyse 5 RCT haloperidol vs placebo

Agitation : pas d'effet

Agressivité : peut être mais bénéfice modeste eût égard aux effet secondaire

Neuroleptiques atypiques

Comparison 1. RISPERIDONE VS PLACEBO

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 BEHAVE-AD or NPI TOTAL (change from baseline at 10-13 weeks) ITT	4		Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
1.1 Risperidone 0.5 mg/day	1	307	Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.29 [-0.51, -0.06]
1.2 Risperidone 1.0 mg/day	4	1120	Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.17 [-0.29, -0.05]
1.3 Risperidone 2.0 mg/day	1	323	Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.29 [-0.51, -0.07]
2 BEHAVE-AD or NPI PSYCHOSIS (change from baseline at 8-13 weeks) ITT	4		Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
2.1 Risperidone 0.5 mg/day	1	307	Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.03 [-0.25, 0.20]
2.2 Risperidone 1.0 mg/day	4	1304	Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.14 [-0.25, -0.03]
2.3 Risperidone 2.0 mg/day	1	323	Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.18 [-0.40, 0.03]
3 BEHAVE-AD AGGRESSIVENESS (change from baseline at 12-13 weeks) ITT	2		Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
3.1 Risperidone 0.5 mg/day	1	307	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.4 [-1.10, 0.30]
3.2 Risperidone 1.0 mg/day	2	538	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.84 [-1.28, -0.40]
3.3 Risperidone 2.0 mg/day	1	323	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-1.5 [-2.05, -0.95]
4 CMAI TOTAL AGGRESSIVENESS (change from baseline at 10-13 weeks) ITT	3		Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
4.1 Risperidone 1.0 mg/day	3	809	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-1.17 [-2.02, -0.32]

Neuroleptiques atypiques

- *Les preuves suggèrent que la rispéridone et l'olanzapine réduisent l'agressivité et que la rispéridone réduit la psychose, mais ces deux médicaments sont associés à des événements cérébrovasculaires indésirables graves et à des symptômes extrapyramidaux.*
- *Malgré une efficacité modeste, l'augmentation significative des événements indésirables confirme que **ni le rispéridone ni l'olanzapine ne devraient être utilisés habituellement pour traiter les patients atteints de démence avec agressivité ou psychose, sauf en cas de détresse grave ou de risque de blessure physique pour les personnes vivant et travaillant avec le patient.***

Ballard CG, Waite J, Birks J.
Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5. Art. No.: CD003476. DOI: 10.1002/14651858.CD003476.pub2

Les autres molécules

Benzodiazépines

RCT alprazolam alternative à haloperidol prescrit antérieurement, 12 semaines, pas de différence (JAGS 1998)

Anti-comitiaux

Gabapentine

Revue générale (Drugs and Aging 2008)

11 cas cliniques, 3 séries de cas, 1 étude rétrospective, aucun RCT

Nouvelle série rétrospective de 7 cas (J Neuropsych Clin Neuro Sci 2013)

Valproate

Mise à jour Lonergan E et al, Cochrane 2010

Absence d'effet positif, nombre inacceptable d'effets secondaires

Données publiées gabapentine

Table II. Summary of literature on the use of gabapentin for behavioral and psychological symptoms of dementia

Study (year)	Study type	Diagnosis	No. of pts treated	No. of pts who responded	Daily dose (mg)	Outcome measure	Adverse effects
Pagan and Gordon ¹⁹¹ (1997)	Case report	AD	1	1	600	Clinician, nursing staff, family report	
Sheldon et al. ¹⁹² (1998)	Case reports	AD	2	2	300-600	Subjective	
Goldenberg et al. ¹⁹³ (1998)	Case report	AD	1	1	600	Subjective	
Low and Brandes ¹⁹⁴ (1998)	Case report	Dementia NOS	1	1	900	Subjective	
Hermann et al. ¹⁹¹ (2000)	Case series	AD, VaD, FTD, FIOH-D	12	6	Average 900; range 200-1200	NPI, CMAI, CGI	Gait instability, sedation
Hawkins et al. ¹⁹⁵ (2000)	Retrospective chart review	Multiple dementia subtypes	24	21	Average 1319; up to 3600	CGI	Sedation
Dalocchio et al. ¹⁹⁶ (2000)	Case reports	AD	2	2	300	NPI	Mild drowsiness
Roane et al. ¹⁹⁴ (2000)	Case reports	AD, mixed dementia	4	4	Up to 2400	Clinical case reports, OASS	Headaches, dizziness, reduced ambulation, sedation, disorientation
Miller ¹⁹⁷ (2001)	Case report	VaD	1	1	900	Subjective	
Moretti et al. ¹⁹⁸ (2001)	Case reports	AD	4	4	300	NPI, RSS	
Rossi et al. ¹⁹⁷ (2002)	Case report	DLB	2	0	900-1200	Subjective	Confusion, agitation, hallucinations
Moretti et al. ¹⁹² (2003)	Case series	AD	20	Not stated	Average 980; up to 1800	NPI, CMAI, CBI	Sedation, dizziness
Alkhalil et al. ¹⁹⁹ (2003)	Case report	AD	1	1	900	Subjective	
Alkhalil et al. ¹⁹⁹ (2004)	Case reports	AD, VaD	3	3	1800-2700	Subjective	
Raudino et al. ¹⁹⁹ (2004)	Case series	AD	9	2	Up to 1200	NPI	Sedation, hallucinations

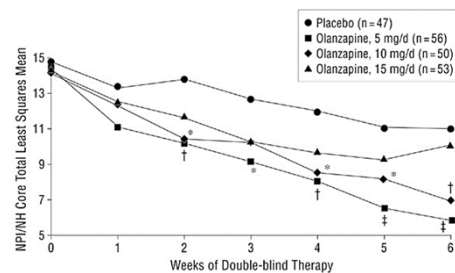
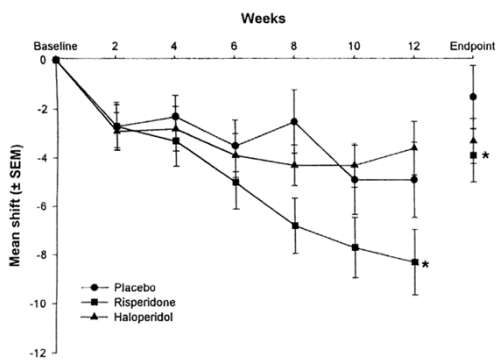
Délires et hallucinations

Neuroleptiques

Neuroleptiques atypiques et délire/hallucination

Auteurs	Diagnostic (n=)	Critères d'inclusion de SCPD	Traitements	Durée	Efficacité
Katz et al (1999)	Alz, vasc ou mixte n=625	Score à la BehaveAD > 8	Risperidone vs placebo	12 semaines	Amélioration du score total surtout sur délire
Street et al (2000)	Alzheimer n=206	Score aux items de la NPI, agitation, agressivité, délire ou hallucinations > 3	Olanzapine vs placebo	6 semaines	Amélioration du score total surtout sur manifestations psychotiques

« Go slow et stay low »



Démence, neuroleptiques et décès

- Neuroleptiques atypiques
 - Méta-analyse du taux de décès à 12 semaines dans les RCT des neuroleptiques atypiques dans la démence (Schneider LS et al JAMA 2005)
 - OR : 1,54 (IC 95% : 1,06-2,23 p =.02)
- Neuroleptiques typiques
 - Etudes de cohorte (Wang PS et al N Eng J Med 2005, Schneeweiss S et al CMAJ 2007)
 - Mortalité des NL typiques équivalente à celle des atypiques