



Hospices Civils de Lyon



INSTITUT DU
VIEILLISSEMENT

PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE APPROPRIÉE ET INAPPROPRIÉE DES PATIENTS ÂGES ATTEINTS DE TROUBLES COGNITIFS ET COMPORTEMENTAUX

Dr Teddy NOVAIS

Assistant Hospitalo-Universitaire

Pharmacie, Hôpital des Charpennes, GHC, I-VIE, HCL

Université Claude Bernard Lyon 1, Laboratoire Pharmacie clinique

Laboratoire HESPER EA7425

Vendredi 2 mars 2018

5ème journée d'échanges des UCC et UHR



HE

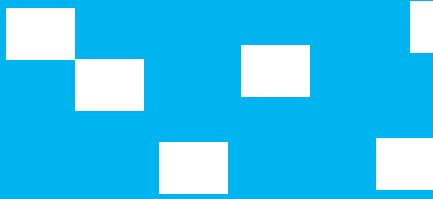
Lien et conflits d'intérêt

- Aucun

Plan de l'intervention

- Définitions
 - Médicaments Potentiellement Inappropriés
 - Iatrogénie cognitive
- Choix du traitement psychotrope et caractère approprié
 - Anxiolytiques/BZD
 - Antidépresseurs
 - Neuroleptiques
- Rôle du pharmacien en UCC

DEFINITIONS



Médicaments potentiellement inappropriés (MPI) chez la personne âgée

Médicaments possédant, chez la personne âgée, un rapport bénéfice/risque défavorable et/ou efficacité discutable par rapport à d'autres alternatives thérapeutiques

Présence de MPI associée notamment à :

Cahir et al. Br J Clin Pharmacol, 2010

- ↑ morbidité et de la mortalité
- ↑ recours au système de soins et des coûts de prise en charge
- ↓ de la qualité de vie

Identification des MPI à partir d'outils:

- Critères de Beers
- Outil STOPP/START version 2, traduit en français
- Liste Européenne EU(7)-PIM List
- Liste de Laroche en français

AGS, JAGS, 2015

Dalleur et al., Pharmactuel, 2016

Renom-Guiteras et al., Eur J Clin Pharmacol, 2009

Laroche, Rev Med Interne, 2009

MPI et patients atteints de TNC:

- Prévalence de 10,2% à 56,4% selon les études
- Plus importante chez les patients institutionnalisés vs. domicile

Johnell et al. Curr Clin Pharmacol, 2017

iatrogénie cognitive

= Diminution de la réserve cognitive, apparition ou aggravation de troubles cognitifs sous l'effet de médicaments = événement indésirable médicamenteux.

 Patients présentant au préalable une altération cognitive (VOS PATIENTS !)

■ Affecte les fonctions cognitives globales ainsi que les performances cognitives:

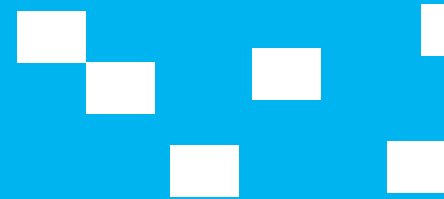
(temps de réaction, attention, mémoire verbale, mémoire visuo-spatiale, praxies visuo-constructives, tâches langagières, fonctions exécutives et mémoire verbale épisodique)

■ Médicaments responsables: **médicaments anticholinergiques et/ou sédatifs**, seuls ou accumulés au sein d'une prescription

- Dépend notamment de l'exposition médicamenteuse: type et nombre de médicaments, posologie et durée de traitement

■ **PREVENTION** : identifier et réduire le nombre de médicaments anticholinergiques et/ou sédatifs chez les patients âgés et chez les patients atteints de MND.

CHOIX DU TRAITEMENT PSYCHOTROPE ET CARACTÈRE APPROPRIÉ



Anxiolytiques/BZD (1) - MPI

prescription de 2 BZD – augmentation des EI

BZD > 4 semaines –traitement prolongé non indiqué: risques de sédation, de confusion, de troubles de l'équilibre et de chute. Après 4 semaines, la BZD devrait être diminuée progressivement afin d'éviter le Sd de sevrage

BZD et apparentés à longue demi-vie (≥ 20 heures) : bromazépam, diazépam, prazépam, clobazam, clorazépate

Dose de BZD et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune :

clorazépate > 3 mg/j, oxazépam > 60 mg/j, alprazolam > 2 mg/j, zolpidem > 5 mg/j, zopiclone > 3,75 mg/j

Hydroxyzine – effet anticholinergique important


En présence d'une **anxiété sévère persistante** : ISRS. En cas de contre-indication aux ISRS : IRSNA ou prégabaline – plus appropriés que les BZD pour un traitement prolongé

Eviter une BZD en présence d'une **insuffisance respiratoire aiguë ou chronique** – risque d'aggravation de l'insuffisance respiratoire

Anxiolytiques/BZD (2) – En pratique

Choix du traitement

■ BZD en traitement de courte durée → BZD à demi-vie courte:

BZD	T1/2	Écrasable ?
Oxazepam Seresta® (sans métabolite actif)	8h	
Alprazolam Xanax®	10-20h	
Lorazepam Temesta®	10-20h	

Pas de forme buvable

→ utilisation du midazolam en per os sur un sucre (hors AMM)

Voie injectable: diazepam / midazolam

Posologie la plus faible possible efficace

Rappels:

Anxiolytique : durée de prescription de 12 semaines

Hypnotiques: durée de prescription de 4 semaines

■ **En cas d'anxiété persistante:**

Antidépresseurs (ISRS)

Prégabaline Lyrica® ? Aucune étude chez les patients atteints de MND



Antidépresseurs (1) – Balance B/R

EFFICACITE

Efficacité limitée des antidépresseurs chez le patient atteint de TNC majeur dans le traitement de la dépression (taux de réponse et taux de rémission).

Nelson et al. JAGS, 201

- Efficacité supérieure pour la sertraline ?
- Etudes en cours

En revanche, efficacité sur les TPC associés aux TNC majeurs:

- Citalopram: réduction du nombre de patients présentant délire, anxiété et irritabilité et diminution de la fréquence et gravité des hallucinations et des troubles du sommeil.

Leonpacher et al. Am J Psychiatry 20



Antidépresseurs (2) – Balance B/R

TOLERANCE

	AD3C Amitriptyline, Clomipramine	ISRS Escitalopram, Sertraline, Paroxetine	IRSNA Venlafaxine, Duloxetine	Autres Miansérine, Mirtazapine
Effets anticholinergiques	+++	+ (Paroxetine)		+ (Miansérine)
Sédation	+ / +++			++
Effets digestifs (N, V)	A BANIR !	++	++	
Insomnie, agitation	- / ++	++	++	
Effets sexuels	+ / ++	++	+ / ++	+ (Miansérine)
Hypotension ortho.	++ / +++			+
Gain de poids	++ / +++			+ / ++
Autres	Abaisse le seuil épileptogène modif. ECG		HTA (Venlafaxine)	

Rappel des effets anticholinergiques:

→ centraux : sédation, altération cognitive, confusion aiguë, désorientation, hallucinations visuelles, agitation, irritabilité, agressivité.
 → périphériques : trouble de l'accommodation visuelle, mydriase, sécheresse buccale, sécheresse oculaire, tachycardie, nausées, constipation, dysurie, rétention vésicale.

Importance de l'EI:

- +++ Fort
- ++ modéré
- + léger

Risque de décès augmentant de 22% chez les patients ayant reçu des antidépresseurs dans une période d'un an pour du diagnostic de MA

Mueller et al. JAMDA, 2017

Antidépresseurs (3) - MPI

antidépresseur tricyclique (Anafranil®, Laroxyl®...) en présence de **TNC, d'un glaucome à angle aigu, d'un trouble de conductivité, d'un prostatisme ou d'un antécédent de globe vésical** – aggravation par effet anticholinergique

antidépresseur tricyclique en traitement de **première intention** pour une dépression – risque accru d'effets secondaires par rapport aux ISRS

utilisation concomitante de **plusieurs (≥ 2) médicaments à effets anticholinergiques*** – risque de toxicité anticholinergique

prescription de deux antidépresseurs (notamment de la même classe)

ISRS en présence d'une **hyponatrémie** ($\text{Na}^+ < 130 \text{ mmol/l}$) concomitante ou récente – risque d'exacerbation ou de récurrence de l'hyponatrémie

association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques avec des anticholinestérasiques

doxépine : EI SNC (nausées, insomnie, vertige, confusion), hyponatrémie – ne pas dépasser 20mg + prise le matin

proxépine: augmentation du risque de mortalité, de crises d'épilepsie, de chute + effets anticholinergiques – dose réduite.

venlafaxine: augmentation du risque de mortalité, de suicide, d'AVC, de crises d'épilepsie, de saignements GI et de chute – dose réduite.

liste exhaustive de médicaments à activité anticholinergique élevée : amitriptyline, clomipramine, doxépine, imipramine, hydroxyzine, prométhazine, clozapine, lévomépromazine, oxybutynine, solifénacine, toltérodine, ipratropium, scopolamine...

Antidépresseurs (4) – En pratique

Indication des antidépresseurs chez les patients atteints de TNC majeurs:

Modèle sévère – non recommandés pour EDM modéré (faible efficacité / iatrogénie)

Léong et al. 2014

Choix du traitement

■ Fonction du profil du patient : tolérance et effets secondaires recherchés

ISRS

- Sertraline (anxiolyse, N,V)
- Escitalopram (troubles cardiaques)

 ECG, QT

IRSNA

- Venlafaxine (anxiolyse, anorexygène, HTA)

Autre AD

- Mirtazapine (orexygène, sédation)

Aucune place pour les AD3C (anticholinergique +++)

■ Délai d'action plus long chez la personne âgée: 8 à 22 semaines

■ Pour certains auteurs, dès 2 semaines
(petits signes d'amélioration: anxiété, appétit, sommeil)





→ Facteur prédictif d'obtention d'une réponse



Penser au dosage sanguin des AD pour le suivi thérapeutique: mesure résiduelle après 5 T1/2 à posologie constante

Antidépresseurs (5) – En pratique

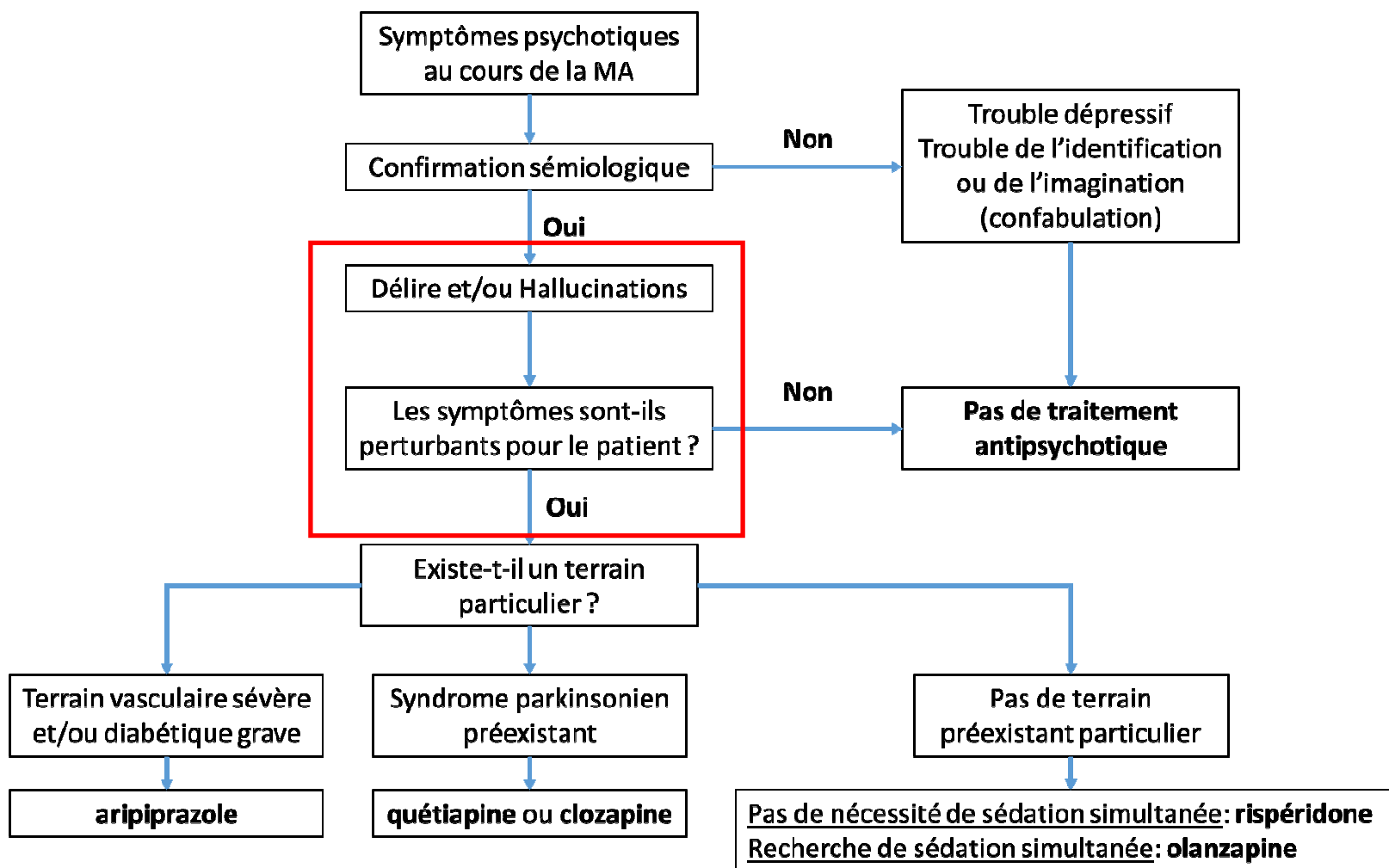
- Si troubles de la déglutition ou refus de soins

SERTRALINE		
ESCITALOPRAM		
VENLAFAXINE		
MIRTAZAPINE		Orodispersible

Neuroleptiques (1)

- Seuls véritables médicaments antipsychotiques (antidélirant et antihallucinatoire)
- Mécanisme pharmacodynamique:
 - **1^{ère} génération/typique: antagonisme D2**
 - Chlorpromazine, halopéridol, tiapride ...
 - **/!** Syndrome extrapyramidaux +++, effets anticholinergiques
 - **2^e génération/atypique: antagonisme D2 et antagonisme 5HT-2A**
 - Olanzapine, aripiprazole, quetiapine, rispéridone, palipéridone, clozapine, amisulpride
 - **/!** troubles endocriniens, prise de poids, sédation, abaisse le seuil épileptogène

Neuroleptiques (2) - Diagramme décisionnel SPCD psychotiques



Neuroleptiques (3) - Indications AMM/hors AMM dans les TNC majeurs

■ AMM

- **Risperidone:** traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère
- **Clozapine:** Psychose au cours de la maladie de Parkinson (faible dose)

■ Hors AMM

- Symptômes psychotiques dans la maladie de Parkinson et les maladies apparentées
 - Quétiapine: efficacité discutée
- Symptômes psychotiques dans les TNC majeurs
 - Quétiapine
 - **Olanzapine**
 - Aripiprazole
 - Clozapine
 - Amisulpride
- Efficacité modérée mais significative



Neuroleptiques (4) - Principaux effets indésirables

← ≤ au placebo

> au placebo →

ndrome rapyramidaux	CLOZAPINE	OLANZAPINE	QUETIAPINE	ARIPIRAZOLE	AMISULPRIDE	<u>RISPERIDONE</u>	CHLORPROMAZI NE	HALOPERIDOL
ation	AMISULPRIDE	ARIPIRAZOLE	<u>RISPERIDONE</u>	HALOPERIDOL	OLANZAPINE	QUETIAPINE	CHLORPROMAZI NE	CLOZAPINE
tabolique	HALOPERIDOL	ARIPIRAZOLE	AMISULPRIDE	<u>RISPERIDONE</u>	QUETIAPINE	CHLORPROMAZI NE	CLOZAPINE	OLANZAPINE
longation QT	ARIPIRAZOLE	HALOPERIDOL	QUETIAPINE	OLANZAPINE	<u>RISPERIDONE</u>	AMISULPRIDE		

Leucht et al. 2014

➡ Principaux NL responsables de torsades de pointes:

Haloperidol (+++), Chlorpromazine (++) , Quetiapine (++) et Amisulpride (++)

Franck et al. 2013

➡ Suivi clinique et paraclinique NL classique/atypique:

Ionogramme, ECG, Sd extrapyramidal, poids, IMC, TA glycémie, bilan lipidique

CLOZAPINE et Agranulocytose ! ➔ NFS plaquette



Neuroleptique (5)- MPI

thiazine comme neuroleptique de **première ligne** (à l'exception de la chlorpromazine Largactil® pour un hoquet persistant; de la promazine Nozinan® comme antiémétique en soins palliatifs) – effets sédatifs et anticholinergiques graves

Neuroleptique à **effet anticholinergique** modéré à marqué (chlorpromazine Largactil®, clozapine, pipotiazine Piportil®, zuclopenthixolol®) en présence d'un prostatisme ou d'un antécédent de globe vésical – risque de globe vésical

Neuroleptique (autre que la quétiapine ou la clozapine) en présence d'un **syndrome parkinsonien ou d'une démence à corps de Lewy** – aggravation des symptômes extrapyramidaux

Neuroleptique pour **des insomnies** (à moins qu'elles ne soient dues à une psychose ou à une démence) – risques de confusion, hypertension, d'effets secondaires extrapyramidaux, de chute

Neuroleptique pour un patient présentant des **SPCD**, à moins que ces symptômes ne soient sévères et que l'approche non pharmacologique soit échouée – risque accru d'AVC et de décès

peridol > 2mg/dose ou 5mg/J: augmentation de la mortalité chez les patients atteints de TNC majeur

peridone > 6 semaines: rapport B/R défavorable pour le traitement des symptômes psycho-comportementaux associés à une démence – augmentation de la mortalité avec des doses élevées

Neuroleptique (6) – En pratique

Indication en cas d'échec des mesures non pharmacologiques

Traitement de l'état d'agitation en urgence:

- **Per os:** Risperidone, olanzapine ou tiapride (comprimé, sol. Buv)
- **Injectable:** Loxapine, tiapride
- ± BZD à demi-vie courte si agitation anxieuse

L'effet des neuroleptiques atypiques est souvent plus lent à mettre en place
→ Utilisation possible d'un NL classique

Traitement de fond : NL atypique en fonction du profil du patient

- **Risperidone +++**
- Clozapine
- Quétiapine
- Olanzapine
- Aripiprazole



Penser au dosage sanguin des NL pour le suivi thérapeutique: mesure résiduelle après 5 T_{1/2} à posologie constante

Neuroleptique (10) – En pratique

- Si troubles de la déglutition ou refus de soins

RISPERIDONE



OLANZAPINE



Orodispersible (VELOTAB)

QUETIAPINE



CLOZAPINE



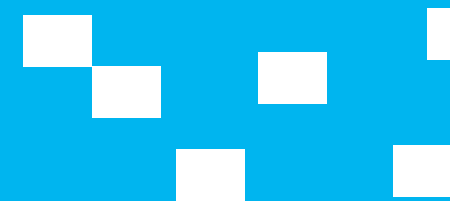
ARIPIPRAZOLE



Orodispersible (10 ou 15mg)

<http://geria.c.eu/applica>

RÔLE DU PHARMACIEN EN UCC



Optimisation des prescription et émission d'Interventions Pharmaceutiques (IP) (1)

- Analyse de 543 IP (2011 à 2017)
- 59% femme, âge moyen = 79,0 ± 9,5 ans

Principaux problèmes médicamenteux	%
Médicament prescrit sur une durée trop longue	9,4
Médicament prescrit sans indication justifiée	8,8
Surdosage	8,3
Non-conformité aux consensus (recommandations)	7,7
Manque de prise non optimal	6,6
Sous-dosage	5,9
Absence de thérapeutique pour une indication médicale validée	5,9
Mauvais choix de la forme galénique	5,5



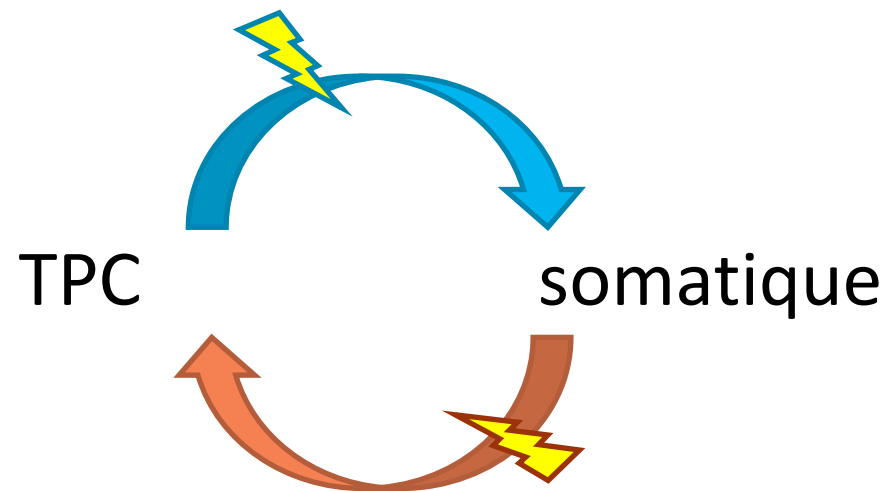
Principales IP proposées	%
Arrêt	25,0
Adaptation posologique	17,0
Substitution/échange	12,0
Optimisation des modalités d'administration	10,0
Principales classes médicamenteuses	%
Système nerveux	30,0
dont psychotropes	16,0
Appareil digestif et métabolisme	24,0
Système cardio-vasculaire	12,0
Sang et organes hématopoïétiques	8,0

Optimisation des prescriptions et émission d'Interventions Pharmaceutiques (IP) (2)

⚠️ Prise en charge médicamenteuse des pathologies somatiques

■ IP sur les psychotropes : 16,6% seulement !

■ Equilibre fragile :



Des outils supplémentaires:

<http://geriatrie.sfpc.eu/application>

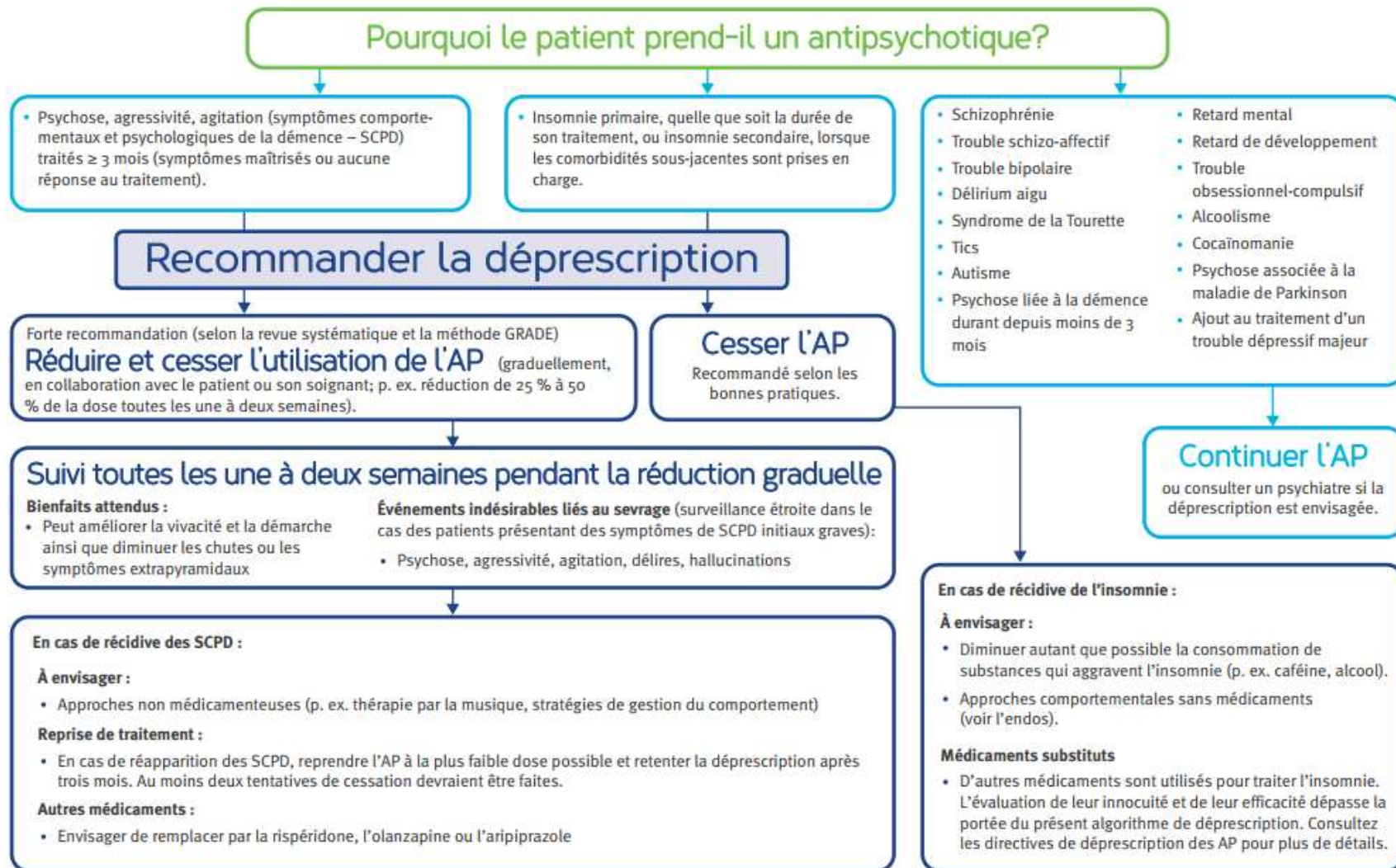
Base de donnée pour l'écrasabilité des comprimés et l'ouverture des gélules

<https://deprescribing.org/fr/>

■ Algorithmes pour la dé-prescription:

- BZD
- IPP
- Antihyperglycémiant
- Antipsychotiques





Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.



Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0. Contact deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.

Bjere LM, Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, McCarthy L, et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2018;64:17-27 (Eng), e1-e12 (Fr).



deprescribing.org

INSTITUT DE RECHERCHE
Bruyère
RESEARCH INSTITUTE

open
RECHERCHE PARTAGÉE RESEARCH COLLABORATION



Antipsychotiques couramment prescrits

Antipsychotique	Forme	Dose
Chlorpromazine	C IM, IV	25, 50, 100 mg 125 mg/mL
Halopéridol (Haldol®)	C L IM, IV LI IM AP	0,5, 1, 2, 5, 10, 20 mg 2 mg/mL 5 mg/mL 50, 100 mg/mL
Loxapine (Xylac®, Loxapac®)	C L IM	2,5, 5, 10, 25, 50 mg 25 mg/L 25, 50 mg/mL
Aripiprazole (Abillify®)	C IM	2, 5, 10, 15, 20, 30 mg 300, 400 mg
Clozapine (Clozaril®)	C	25, 100 mg
Olanzapine (Zyprexa®)	C D IM	2,5, 5, 7,5, 10, 15, 20 mg 5, 10, 15, 20 mg 10 mg par ampoule
Palipéridone (Invega®)	LPR IM LPR	3, 6, 9 mg 50 mg/0,5 mL, 75 mg/0,75 mL, 100 mg/1 mL, 150 mg/1,5 mL
Quétiapine (Seroquel®)	C LI LPR	25, 100, 200, 300 mg 50, 150, 200, 300, 400 mg
Rispéridone (Risperdal®)	C S D IM LPR	0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4 mg 1 mg/mL 0,5, 1, 2, 3, 4 mg 12,5, 25, 37,5, 50 mg

IM = intramusculaire, IV = intraveineuse, L = liquide, S = suppositoire, SL = sublinguale, C = comprimé, D = comprimé à dissolution, LI = libération immédiate, AP = action prolongée, LPR = libération prolongée

Effets secondaires des antipsychotiques

- Les AP sont associés à un risque accru de :
 - Perturbations métaboliques, gain de poids, sécheresse buccale, étourdissements
 - Somnolence, endormissement, chute ou blessure, fractures de la hanche, symptômes extrapyramidaux, démarche anormale, infections urinaires, événements cardiovasculaires indésirables, décès
- Facteurs de risque : dose élevée, âge avancé, maladie de Parkinson, démence à corps de Lewy

Participation des patients et des soignants

Les patients et les soignants devraient comprendre :

- le motif de la déprescription (risque d'effets indésirables avec la prise continue d'AP);
- que des symptômes de sevrage, y compris une réapparition des SCPD, peuvent se manifester;
- qu'ils participent au plan de réduction graduelle et peuvent décider de la vitesse et de la durée de cette réduction.

Réduction graduelle de la dose

- Rien n'a démontré qu'une approche de réduction était meilleure qu'une autre.
- Envisager :
 - de passer à 75 %, à 50 % et à 25 % de la dose d'origine chaque semaine ou toutes les deux semaines, puis d'arrêter; **ou**
- Amorcer une réduction plus lente, avec suivi fréquent, pour les patients présentant des SCPD initiaux graves.
- La réduction graduelle ne sera peut-être pas nécessaire en cas de prise d'une dose faible pour l'insomnie seulement.

Prise en charge du sommeil

Soins primaires :

- N'allez au lit que quand vous avez sommeil.
- N'utilisez le lit et la chambre à coucher que pour dormir (ou pour les moments d'intimité).
- Si vous ne dormez toujours pas 20 ou 30 minutes après être allé au lit, sortez de la chambre à coucher.
- Si vous ne vous endormez pas en 20 à 30 minutes après être retourné au lit, ressortez de la chambre à coucher.
- Utilisez un réveil-matin pour vous réveiller à la même heure chaque matin.
- Ne faites pas de sieste.
- Évitez la caféine l'après-midi.
- Évitez l'exercice, la nicotine, l'alcool et les repas copieux deux heures avant de vous coucher.

Soins institutionnels :

- Ouvrez les rideaux durant la journée pour favoriser l'exposition à la lumière.
- Maintenez le bruit des alarmes au minimum.
- Augmentez le degré d'activité et découragez le sommeil durant la journée.
- Réduisez le nombre de siestes (pas plus de 30 minutes et aucune sieste après 14 h).
- Offrez des boissons décaféinées chaudes ou du lait chaud le soir.
- Limitez la nourriture, la caféine et le tabac avant le coucher.
- Incitez le résident à aller aux toilettes avant de se coucher.
- Encouragez le coucher et le lever à des heures régulières.
- Évitez de réveiller le résident la nuit pour lui donner des soins.
- Offrez un massage du dos ou autre massage doux.

Gestion des SCPD

- Songer à des interventions comme la relaxation, le contact social, les thérapies sensorielles (musique ou aromathérapie), les activités structurées et la thérapie comportementale.
- Prendre en charge les facteurs physiques et médicaux, p. ex. douleur, infection, constipation, dépression.
- Tenir compte de l'environnement, p. ex. lumière, bruit.
- Examiner les médicaments qui pourraient aggraver les symptômes.

Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.



Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.
Contact deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.

Bjerre LM, Farrell B, Hogel M, Graham I, Lemay G, McCarthy L, et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2018;64:17-27 (Eng), e1-e12 (Fr).



deprescribing.org

INSTITUT DE RECHERCHE
Bruyère
RESEARCH INSTITUTE





Hospices Civils de Lyon



INSTITUT DU
VIEILLISSEMENT

Merci de votre attention