



Psychotropes en Gériatrie Amies ou ennemis ?

Dr Ch. Dumont - Dr Ch. Pire
Médecin Gériatre

Psychotropes ?

Neuroleptiques

Benzodiazépines

Antidépresseurs

Anticholinestérasiques

Autres ...

Introduction

	A domicile	En institution
≥ 1 médicament	89 %	94,9 %
> 4 médicaments	40,4 %	56 %
Psychotropes	39,1 %	66,4 %
Benzodiazépines	31,9 %	42,9 %

Etude Paquid (Bordeau)

Introduction



Tableau 11. Association entre médicaments et chutes chez les personnes âgées (adapté de Leipzig [99, 100]).

Médicaments psychotropes et analgésiques	OR	Médicaments cardio-vasculaires	OR
Psychotropes	1,73 (1,52-1,97)	Diurétiques	1,08 (1,02-1,16)
Antidépresseurs tricycliques	1,51 (1,14-2,00)	Bêta-bloquants	0,93 (0,77-1,11)
Tous antidépresseurs	1,66 (1,41-1,95)	Anti-HTA centraux	1,16 (0,87-1,55)
Neuroleptiques	1,50 (1,25-1,79)	IEC	1,20 (0,92-1,58)
Sédatifs ou hypnotiques	1,54 (1,40-1,70)	Inhibiteurs calciques	0,94 (0,77-1,14)
Benzodiazépines	1,48 (1,23-1,77)	Dérivés nitrés	1,13 (0,95-1,36)
Opiacés	0,97 (0,78-1,20)	Antiarythmiques type 1a	1,59 (1,02-2,48)
Avgésiques non opiacés	1,09 (0,88-1,34)	Digoxine	1,22 (1,05-1,42)
AINS	1,16 (0,97-1,38)		
Aspirine	1,12 (0,80-1,57)		

Leipzig et al. Drugs and falls in older people : a systematic review and meta analysis. Psychotic drugs JAGS 1999

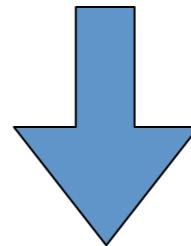
Leipzig et al. Drugs and falls in older people : a systematic review and meta analysis. Cardiac and analgesic drug. JAGS 1999

NEUROLEPTIQUES

En institution

>50% des résidents ont des déficits cognitifs

>75% des résidents = désordre mental à un moment donné



troubles du comportement sont les plus fréquents

« sur-utilisation historique des antipsychotiques »

NEUROLEPTIQUES

QT

EPS - dyskinésie tardive

Hypotension orthostatique

Epilepsie

Sédation

Prolactinémie

transaminites

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets anticholinergiques

Gain de poids - diabète

NEUROLEPTIQUES

- ➊ Exemple de l'allongement du QT
 - ➊ 4% (Haloperidol - Olanzapine - Risperidone)
 - ➋ 11% (Quetiapine)
 - ➌ 21% (Ziprasidone (Geodon))
 - ➍ 29% (Thioridazine)

QT



Haut risque chez patients âgés
(torsade de pointe)

Pfizer, Inc. Study report of ziprasidone clinical pharmacology protocol. Rockville,
Md.: FDA Center for Drug Evaluation and Research Division of Cardiorenal Drug
Products Consultation; June 14, 2000

NEUROLEPTIQUES

Typiques

1. EPS ++
2. Dyskinésies tardives
3. Altération cognitive
4. difficultés pour
 - Maladie à corps de Lewy
 - Maladie de Parkinson
5. Co-morbidités
6. Expérience +++

Atypiques

1. EPS -
2. Dyskinésies tardives -
3. Moins d'interférences avec fct^o cholinergique
4. Mieux toléré ...
5. Meilleur profil
6. Moins d'expérience

NEUROLEPTIQUES

	RISPERIDONE	OLANZAPINE	QUETIAPINE	HALOPERIDOL
Muscarinique	-	++++	+++	-
Histaminique	++	+++	+++	-
Adrenergique	+++	+++	+++	++
Dopamine	++++	+++	++	++++
Serotonine	++++	+++	+	+

NEUROLEPTIQUES

Atypiques ...

- Plus grande affinité pour réc. dopamine D2 → EPS --
- Potentiel antagonisme sérotonine

Clozapine ++
Olanzapine ++
Quetiapine +

↓

Sedation
Effet Anticholinergique
Hypotension orthostatique

Risperidone

↓

Agressivité - agitation
Indication DTA (enreg.belge)

Berman, I, Merson, A, Rachov-Pavlov, J. Risperidone in elderly psychiatric patients: an open-labeled trial. Am J Geriatr Psychiatry 1996; 4:173

Kumar, V. Use of atypical antipsychotic agents in geriatric patients: a review. Int J Geriatr Psychopharmacol 1997; 1:15

NEUROLEPTIQUES

↓

	EBM	Doses	Cognition	PD/DCL	BPSD
Clozapine	++	<200 mg	+ -	OK	+
Risperidone	++++	1-2 mg	OK	0.25 mg	+++
Olanzapine	+	5 mg	--	NON	+ -
Quetiapine	Tariot	125 mg	?	OK	?
Amisulpride	-	200 mg	++	?	?

NEUROLEPTIQUES

- Olanzapine - Risperidone
 - $\times 3$ AVC/AIT
 - $\times 2$ Mortalité
- EMEA = Olanzapine : pas d'indication démence
- EMEA = Risperidone : ? “enregistrement belge”
- Pas de preuve pour les autres : mais risque non exclu
- Sélection : patients à risque (âge - atcds)

Que dire par rapport aux typiques ?

Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke:

population

Sudeep S
Sharon-Lis

Use of atypical antipsychotics by patients with dementia is not associated with a greater risk of stroke than use of typical antipsychotics

Table 2
receiving

Main anal

No (%) of
ischaem

Mean (SD)

Crude eve
person

Unadjuste

Adjusted †

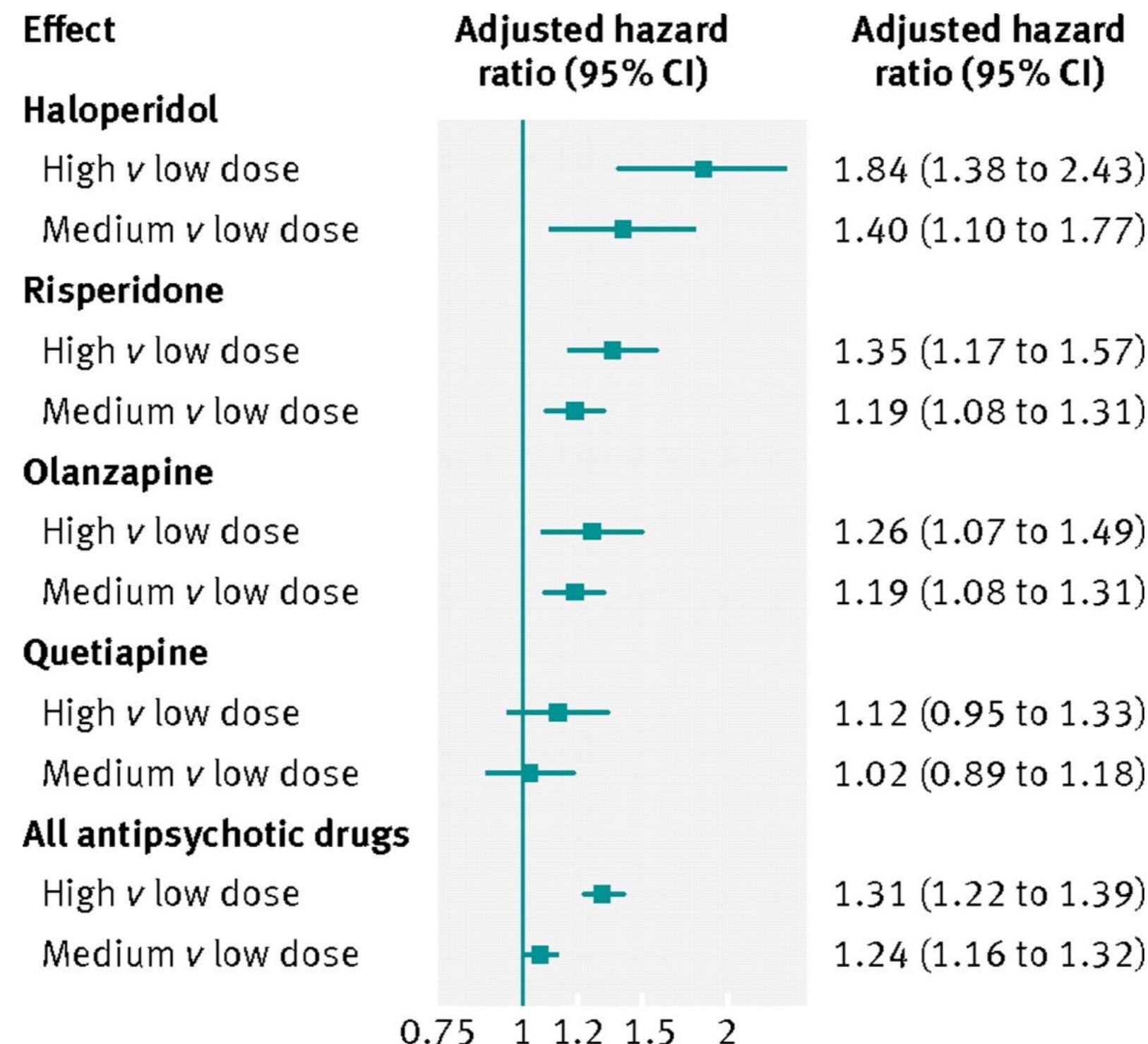
Findings were consistent for a series of subgroup analyses including ones for patients at high baseline risk of stroke

The choice of atypical or typical antipsychotics to manage BPSD should not be based on concerns about the risk of stroke

*(No of events/total No of days per 365 days)×1000.

†Adjusted for age; sex; low income status; residence in long term care; frequency of medical contact; year of entry to cohort; history of stroke in past five years; history of atrial fibrillation; hypertension; diabetes mellitus; acute myocardial infarction in past three months; congestive heart failure; number of distinct drugs; chronic use (≥ 2 consecutive prescriptions) of antipsychotics; and baseline use of warfarin, antiplatelet drugs, antihypertensive drugs, angiotensin converting enzyme inhibitors, lipid lowering drugs, antidiabetic drugs, and hormone replacement therapy.

Fig 4 Hazard ratios (adjusted propensity score) for death from causes other than cancer by dose of various antipsychotic drugs with low dose group of each drug as reference.



NEUROLEPTIQUES

- ◆ Patients (diabète-dyslip-obésité) : CI clozapine-olanzapine-typiques
- ◆ Parkinson : 1er choix : quetiapine et clozapine
- ◆ QT long ou IC : CI clozapine-typique
- ◆ Déficit cognitif, constipé, sec : 1er choix =Risperidone et 2ème choix =quetiapine
- ◆ Combinaison à proscrire :
 - ◆ Clozapine et Carbamazepine
 - ◆ Tricyclique et neuroleptique
 - ◆ Fluoxetine et typique peu incisif

NEUROLEPTIQUES

J Clin Psychiatry 2004;65(suppl 2)

En résumé

Indication habituelle	Parfois indiqués	non indiqués
Schizophrénie	Manie sans psychose	« Nausée - vomissement »
Manie avec psychoses	Confusion	Irritabilité - hostilité
Démence avec agitation et psychose	Démence avec agitation sans psychose	dépression non psychotique sans anxiété sévère
Dépression majeure psychotique	Dépression majeure non psychotique	douleur neuropathique
Délire-hallucination	Anxiété majeure	Anxiété majeure généralisée
		Hypochondria - insomnie

PSYCHOSE

NEUROLEPTIQUES

Désordres	Durée avant changement de dose si échec	Durée pour arrêt après réponse
Confusion	1 jour	1 semaine
Démence avec agitation et psychose	5 jours	3 mois
Démence avec agitation sans psychose	7 jours	3 mois
Schizophrénie	14 jours	indéfini
Délire - hallucination	14 jours	6 mois à ...
Dépression majeure non psychotique	7 jours	2 mois
Dépression majeure psychotique	7 jours	6 mois
Dépression et anxiété sévère	14 jours	2 mois
Mania avec psychose	5 jours	3 mois
Mania sans psychose	7 jours	2 mois

Nom : Prénom : Ch: Date :

Désordres	Durée avant changement de dose si échec	Durée pour arrêt après réponse
Confusion	1 jour	1 semaine
Démence avec agitation et psychose ou pas	5 jours	3 mois
Délire - hallucinaion	14 jours	6 mois à ...
Dépression maj. non psychotique	7 jours	2 mois
Dépression majeure psychotique	7 jours	6 mois
Dépression et anxiété sévère	14 jours	2 mois

NOM	Sédatif	Doses max	Cognit/endocrino	PD/DCL	BPSD	prix
CLozapine	++++	<200 mg	+/- non	OK	+	€
Risperidone	+-	1-2 mg	OK / OK	0.25 mg	+++	€
Olanzapine	++	5 mg	-- / non	NON	+-	€
Quetiapine		125 mg	? / ?	OK	?	€
Amisulpride	-	200 mg	++ / non	?	?	€
Haloperidol	-	5 mg	? / non	NON	+++	€

«Echelle» :

- NPI
- GDS

Choix :

.....

Doses :

.....

Durée :

.....

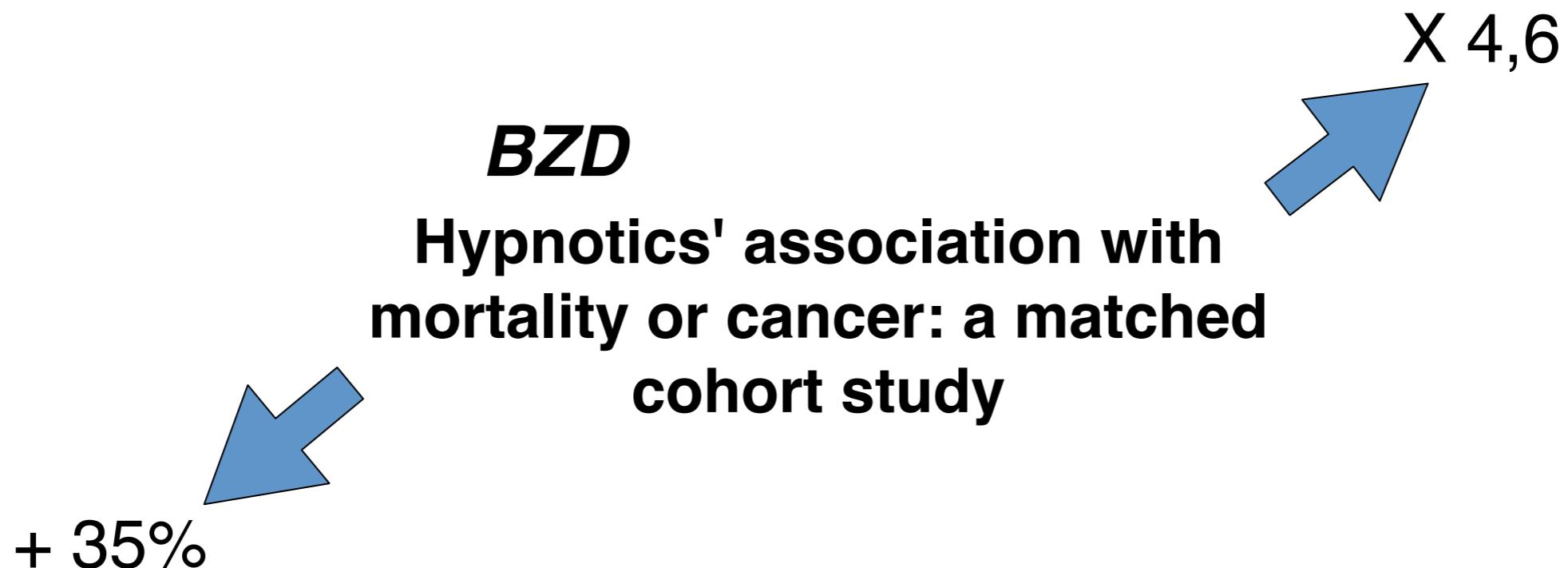
BENZODIAZEPINES

L'usage des BZD en institution plus souvent chez :

- ◆ souvent si antécédents de pathologies mentales ou de dépression
- ◆ sexe féminin
- ◆ état de santé moins bon
- ◆ association avec alcool (domicile)

BENZODIAZEPINES

famille des benzodiazépines, comme le témozepam, les non-benzodiazépines, comme le zolpidem, les barbituriques et les sédatifs antihistaminiques



10.529 adultes, âgés de 54 ans en moyenne et ayant eu des ordonnances d'"hypnotiques" (médicaments pour dormir) entre janvier 2002 et janvier 2007. - Dr Daniel Kripke

BENZODIAZEPINES

La règle lorsque l'utilisation est nécessaire



- courte durée d'action : ex. lorazepam®
- sont contrindiqués : longue durée d'action

- confusion
- déficit cognitif
- chute



BENZODIAZEPINES

COURT

		T _{1/2} vie	anxiété	insomnie
dosage gériatrique				
Alprazolam®	moyen	12 à 15	0,75	0,25
Lorazepam®	moyen	10 à 20	2	1
Oxazepam®	lent	3 à 21	30	15

LONG

Clorazepate®	rapide	30 à 200	15	15
Diazepam®	très rapide	30 à 100	2	1
Clonazepam®	moyen	18 à 50	1,5	1,5
Prazepam®	lent	30 à 200	15	15

AUTRES que benzodiazépine

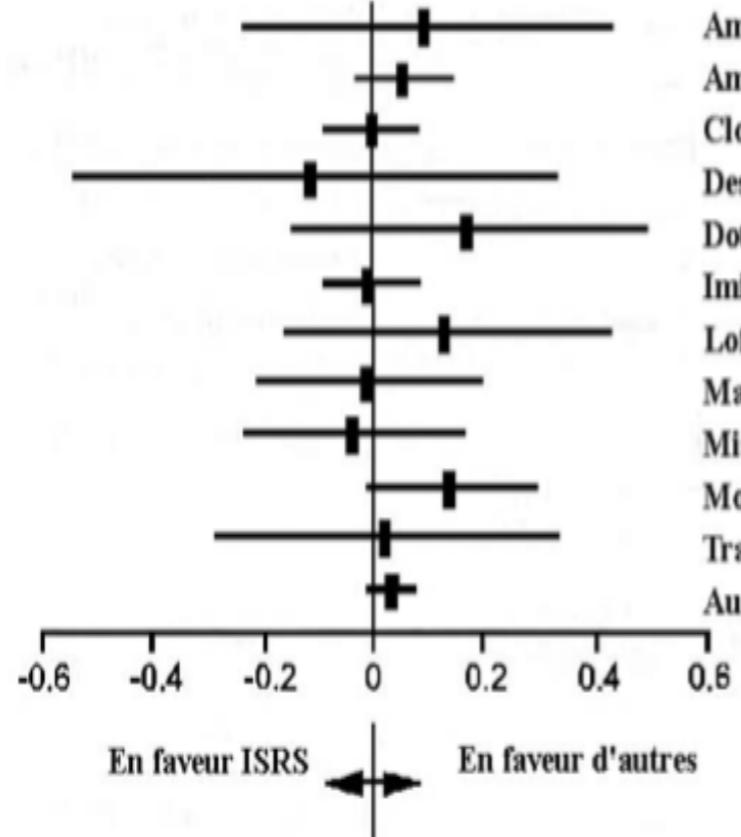
ZOLPIDEM bonne alternative ?

- excellent profil en gériatrie
- inducteur et maintenance de sommeil
- bien toléré (hallucination - vertige)
- PAS anxiolytique - PAS myorelaxant -
PAS anticonvulsivant

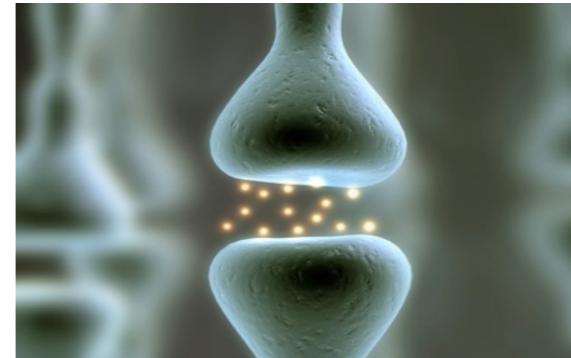
- STUDY :>65 ans - fracture de hanche X 2

ANTIDÉPRESSEURS

Comment prescrire ?
SSRI ?

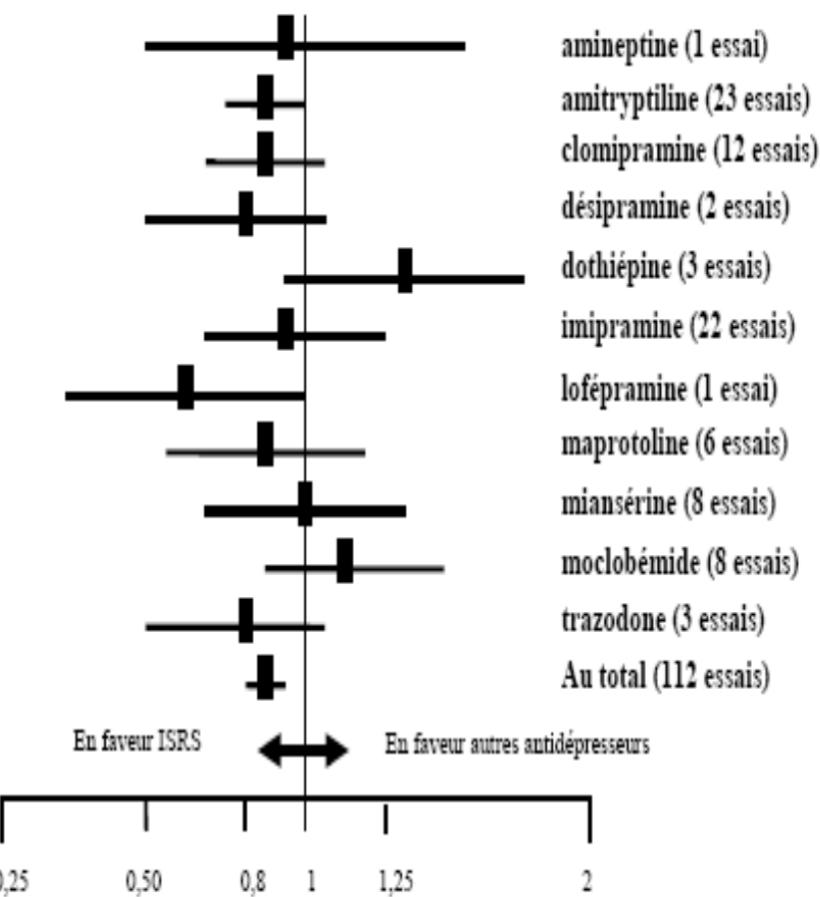


Centre for Health Services Research. The choice of antidepressants for depression in primary care. Evidence-based clinical practice



Efficacité ?

Tolérance ?



ANTIDEPRESSEURS

chez la personne âgée

- Peu d'essais disponibles
- Rappel: La démarche diagnostique est plus difficile (dépression masquée, masque psychosomatique, dépression iatrogène...).
- Le risque suicidaire est majeur
- Les imipraminiques doivent être évités en raison du risque atropinique (+- nortrilen)
- Les SSRI sont indiqués en première intention (mais effet extrapyramidal - digestif - hyponatrémie - AVK)
- La miansérine a fait l'objet d'études assez importantes chez le sujet âgé. Effet sédatif: administration le soir, augmentation progressive des doses

ANTIDÉPRESSEURS

FAMILLE	DCI	Voies d'administration	Biodisponibilité	Pic plasmatique	Fixation protéines plasmatiques	Premier passage hépatique	Métabolites actifs	Elimination rénale	1/2 vie élimination (h)	Nombre de prises/j	Précaution Foie	Précaution Rein
Imipraminiques	Clomipramine	PO IM, IVL	35-65% x 2	2 à 8 h	98%	oui	oui	70%	21	1	oui	oui
	Amoxapine	PO		2 à 8 h	90%	oui	oui	70%	8-30	3	oui	oui
	Amitriptyline	PO IM, IVL	25-50% x 2	2 à 8 h	90%	oui	oui	80%	22-40	1	oui	oui
	Maprotiline	PO	45-95%	2 à 8 h	90%	oui	oui	70%	45	1	oui	oui
	Dosulépine	PO		2 à 8 h	90%	oui	oui	oui	30	1	oui	oui
	Doxépine	PO IM,IVL		2 à 8 h	90%	oui	non	60%	10	2	oui	oui
	Trimipramine	PO	30-50%	2 à 8 h	95%	oui	oui	oui	24	1	oui	oui
	Imipramine	PO	25-50%	2 à 8 h	85%	oui	oui	80%	9-20	1	oui	oui
ISRS	Citalopram	PO IVL	80% 100%	2 à 4 h	< 80%	non	oui	15%	33	1	oui	oui
	Escitalopram	PO	80%	4 h	80%	non	oui	majoritaire	30	1	oui	oui
	Fluoxétine	PO		6 à 8h	95%	oui	oui	60%	4 à 6 j	1	oui	oui
	Fluvoxamine	PO	53%	3 à 8 h	80%	oui	non	90%	17-22	1 à 3	oui	oui
	Paroxétine	PO		2 à 8 h	95%	oui	non	70%	24	1	oui	oui
	Sertraline	PO		5 à 8 h	98%	oui	non	50%	26	1	oui	non
IRSN	Milnacipran	PO	85%	2 h	13%	non	non	90%	8	2	non	oui
	Venlafaxine	PO		2,4 h	30%	oui	oui	95%	5	2 à 3	oui	oui
	Venlafaxine LP	PO		6 h	30%	oui	oui	95%	15	1	oui	oui
	Duloxétine	PO	32-80%	6 à 10 h	96%	oui	non	oui	8-17	1	oui	oui
IMAO	Moclobémide	PO	80%	1 h	50%	oui	oui	95%	2-4	2-3	oui	non
« Autres antidépresseurs »	Mianséristine	PO	30%	2-3 h	90%	non	non	70%	17	1-3	non	non
	Mirtazapine	PO	50%	2 h	85%	non	oui	oui	20 à 40	1-2	oui	oui
	Tianeptine	PO	95%	1 h	94%	oui	non	95%	2 h 30	36	non	oui

Bonnes pratiques en MRS

- ✓ Les **SSRI** (citalopram, paroxetine, sertraline) sont souvent utilisés en première intention, mais ne sont **pas totalement dénués d'interactions médicamenteuses** qu'il faut connaître (AVK, anti-arythmiques...mieux citalopram).
- ✓ Les **tricycliques imipramiques groupe 1** sont plutôt à éviter chez le sujet âgé dépressif (sauf résistance) car trop d 'effets secondaires (anticholinergiques).
- ✓ Un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la **noradrénaline** peut s'avérer très utile; aussi puissant qu'un tricyclique avec moins d 'effets secondaires.

ANTIDÉPRESSEURS

Bonnes pratiques en MRS

- ✓ Certains symptômes peuvent guider : anxiété (paroxetine) - apathie (bupropion) - insomnie (trazodone-mirtazapine) ...
- ✓ Choisir $T_{1/2}$ courte = moins d'importance ...
- ✓ petite dose - lentement - savoir changer - attention sevrage - DUREE 6 à 12 mois...
- ✓ Souvent sous évalué (prév : 30 à 45% en MRS) ... donc sous-traité ! utiliser la bonne méthode diagnostic ...

ANTIDÉPRESSEURS

En bref ?

- ◆ SSRI : citalopram < paroxétine - **sertraline**
- ◆ Tricyclique : à éviter SSI «nortriptyline»
- ◆ NSRI : venlafaxine - bupropion (apathie)
- ◆ Mirtazapine : (poids) + sédatif : Trazodone
- ◆ Millepertuis : bof - interactions+++ - dépression légère
- ◆ Agomélatine : pas de preuve en gériatrie...

LES NORMOTHYMIQUES

3% résidents en dehors de toute notion d'épilepsie

BPSD chez déments	%	dose moy
Dérivé valproate	84	639
Lithium	9	435
Carbamazépine	7	600

Une étude sur 51 patients : efficacité de carbamazepine sur BPSD (EI+++)

à propos de 2200 prescriptions en MRS (France) de N. Monnier et G. Ardiet

Prise en charge problèmes comportementaux

Exclure causes médicales,
environnementales
et stress psychosocial



Echec solutions médicales,
environnementales
NECESSITE DROGUES

DIAGNOSTIC

Etat psychotique
ou
tr. humeur avec psychose



R/ antipsychotique
sans restriction

Démence

- cibler le trouble
- permanent ?
- psychose ?
- danger pour patient ou autrui ?

Insomnie

R/ hypnotique
- 1/2 vie courte
- limitée dans le tps

Agitation
danger pour patient ou autrui
ou
anxiété / panique



R/ anxiolytique
- 1/2 vie courte
- limitée dans le tps

Echec thérapeutique

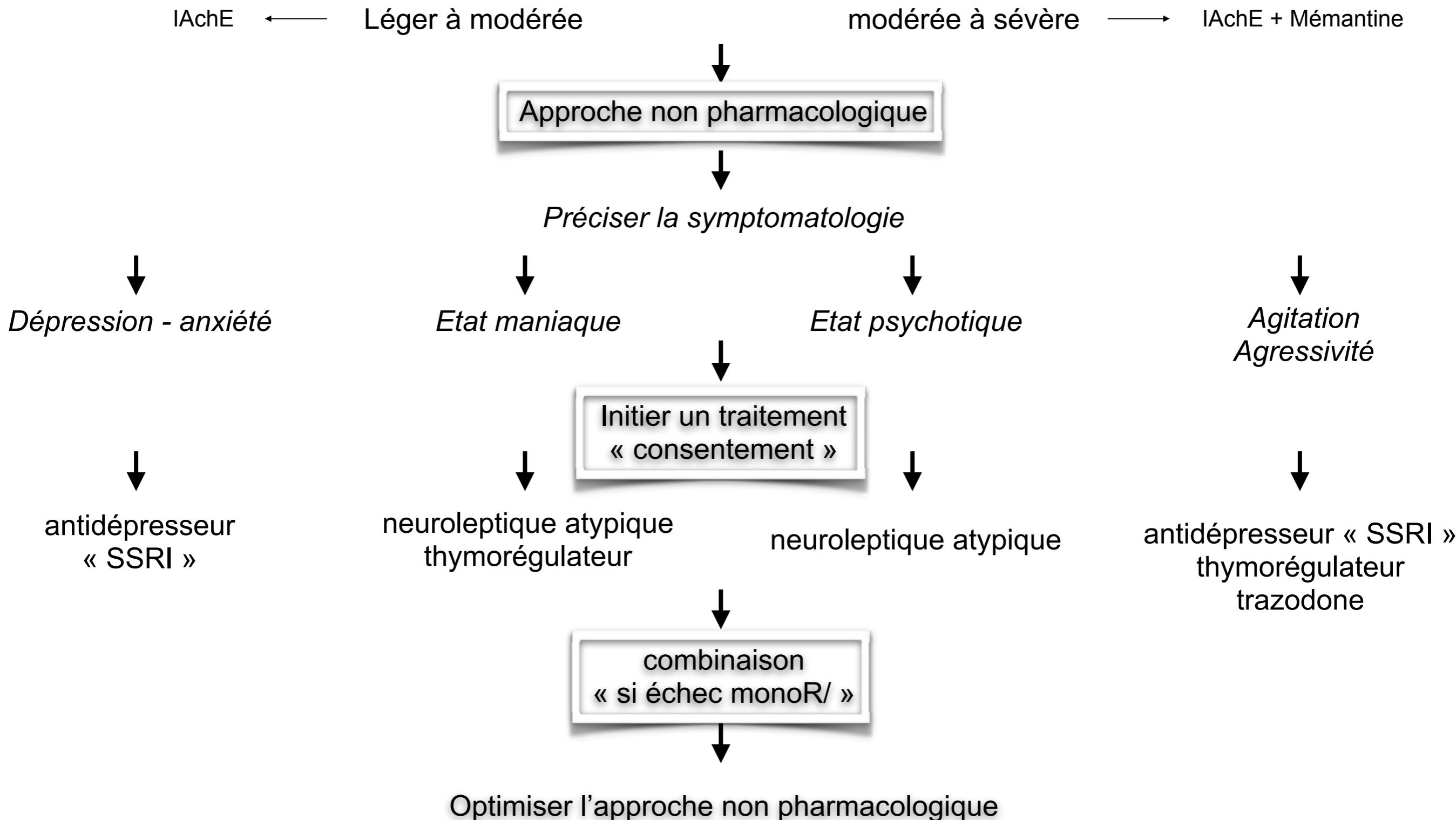
Ne pas prescrire de neuroleptique si :

- nervosité	- auto-négligence
- non coopération	- jambe sans repos
- perte mémoire	- déambulation
- dépression	- insomnie
- agitation non dangereuse	- anxiété
	- asociable

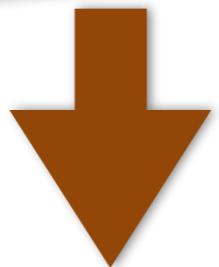
SI PRESCRIPTION NEUROLEPTIQUE
- titrer dosage (faible jusque objectif R/
- vérifier effets indésirables
- durée qqn jours à qqn mois selon dic

Démence

confirmation troubles du comportement



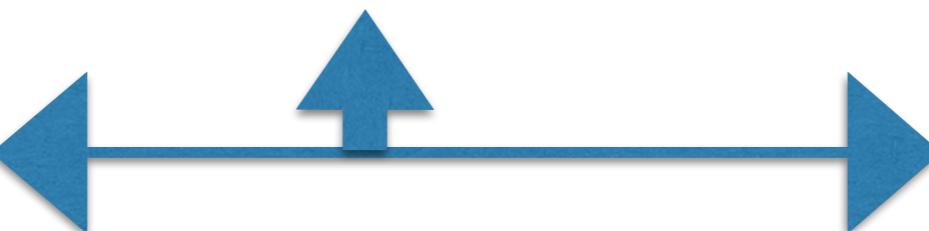
AGITATION - AGRESSIVITE



→
→
exclure pathologie réversible

EVALUATION - NPI

LEGER à MODERE



SEVERE



Approche non pharmacologique



Approche pharmacologique

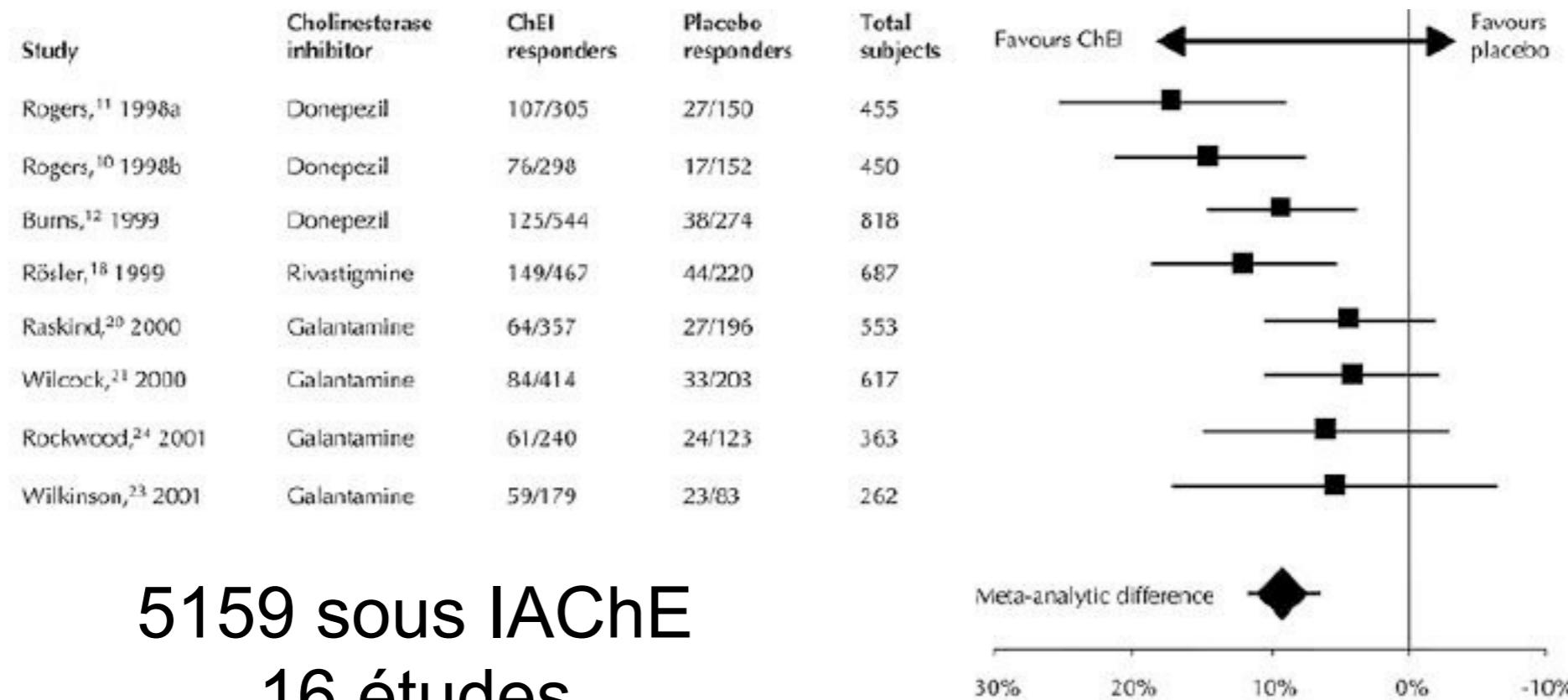
Haloperidol i.m.
ou
NL atypique ± Bzd

→ NL atypique →

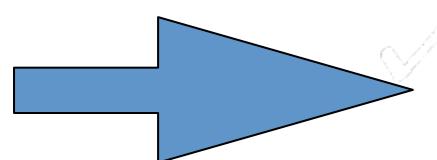
antidépresseur
trazodone
thymorégulateur
autres ...

ANTICHOLINESTERASIQUES

- ✓ basé par exemple sur le nombre de patient à traiter - number needed to treat (NNT)



ANTICHOLINESTERASIQUES



basé par exemple sur le nombre de patient à traiter - «number needed to treat» (NNT)

NNT
✓ répondeurs globaux
✓ répondeurs cognitifs
stabilisation
amélioration légère
amélioration forte
✓ effets secondaires

12
10
7
12
42
12

NNT à 1 - ex. AB

NNT entre 2-5 = effectif

ex. Thrombolyse avant 3h contre la dépendance NNT = 7

Etude 4S - NNT = 25 - Simvastatine prévention secondaire (angor) et tertiaire (IDM)
Risque relatif : 0,70 soit réduction relative risque de 30%

Quid du médecin en MRS

- Formulaire thérapeutique simplifié ? établir liste de médications «sûre» et bien connue ... formulaire MRS 2014
- Etablir des tableaux facilement accessibles (ex. durée neuroleptique) ?
- Formation du personnel ? diagnostic dépression/psychose - utilisation échelle - ... pour aider le médecin dans le choix thérapeutique et la durée ...
- Épidémiologie de l'utilisation des traitements psychotropes
- Formation à l'approche non pharmacologique puis pharmacologique (cfr expérience de Nice)

Finallement

Take home message ...

- ④ Psychotropes = beaucoup d'effets indésirables
- ④ Utiliser ceux que l'on connaît et qui ont le moins d'effets indésirables ...
- ④ Respecter les indications et les durées
- ④ A priori, s'en passer ... mais ...