


  
**HÔPITAUX UNIVERSITAIRES**  
**PARIS NORD VAL DE SEINE**  
**Bretonneau**  
 ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS



## JUSTE PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES CHEZ LA PERSONNE AGEE

olivier.drumat et Aude Manetti

Paris, le avril 2018

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Taux annuel (%) de consommateurs de psychotropes selon la classe thérapeutique, l'âge et le sexe en 2000, régime général d'assurance maladie *stricto sensu*, France métropolitaine (effectifs redressés).

Age	Antidépresseurs		Anxiolytiques		Hypnotiques		Neuroleptiques		Sevrage alcool <sup>a</sup>		Lithium		Ensemble des psychotropes	
	H <sup>b</sup>	F <sup>b</sup>	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F
	110 770	275 088	225 676	470 087	124 428	227 028	47 733	61 751	13 586	7 020	2 022	3 083	334 047	641 287
0-9	0,4	0,2	2,9	2,5	0,8	0,7	0,3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	4,2	3,5
10-19	0,9	1,6	2,1	3,9	0,5	0,8	0,6	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	3,3	5,4
20-29	3,5	8,1	6,7	14,4	2,9	4,9	2,0	1,5	0,3	0,1	0,0	0,0	9,9	19,3
30-39	6,9	15,7	12,6	24,2	6,1	9,6	3,3	2,9	1,1	0,4	0,1	0,1	18,0	32,4
40-49	8,5	19,9	15,5	29,8	8,3	15,7	3,5	3,7	1,7	0,8	0,2	0,2	22,2	39,6
50-59	10,2	22,4	19,0	35,2	11,0	18,0	3,6	4,4	1,4	0,7	0,2	0,3	27,9	47,2
60-69	8,0	18,9	19,4	35,7	12,1	19,0	3,3	4,6	0,8	0,4	0,2	0,3	29,3	48,5
70-79	9,0	20,0	21,2	39,5	14,4	22,3	3,4	5,4	0,4	0,3	0,1	0,2	32,9	54,8
80 et +	10,4	20,5	20,3	35,2	15,6	22,6	3,0	8,3	0,3	0,3	0,0	0,1	34,5	53,7
Total	5,7	13,4	11,6	22,9	6,4	11,1	2,5	3,0	0,7	0,3	0,1	0,2	17,3	31,3

<sup>a</sup> Médicaments utilisés dans le traitement de la dépendance alcoolique.  
<sup>b</sup> H : hommes ; F : femmes.

1/3 des hommes et 1/2 des femmes de + de 60 ans consomment au moins 1 psychotrope

---

---

---

---

---

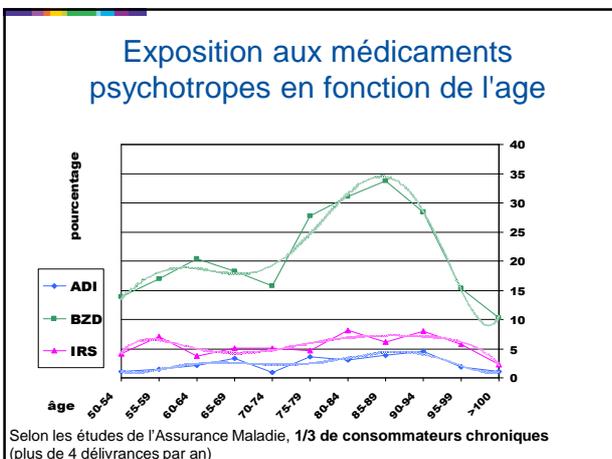
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

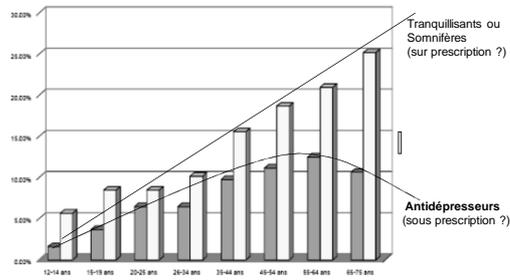
---

---

---

---

## Consommation de psychotropes selon l'âge



Baromètre Santé 2000

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les redondances dans les ordonnances

Redondances	Nombre de prescriptions
Sulfamides hypoglycémisants	273 sur 3042 (9,0%)
Antipsychotiques	97 sur 1240 (7,8%)
Benzodiazépines	281 sur 5795 (4,8%)
Hypnotiques	726 sur 4233 (17,1%)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	174 sur 4173 (2,4%)

51% des + de 65 ans consomment > 6 mds (7,1 en moyenne en France)

De Wazieres B et al 2002;23:745

la revue de  
médecine interne

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Prescription des psychotropes chez le sujet âgé

16 % de la population pour 39 % des médicaments consommés (CNAM 2001)  
 Consommation de psychotrope en France: 41 % après 65 ans (Paquid 1993)  
 55 % des femmes et 33 % des hommes >70 ans (vs 25 %) (CNAM)  
 30 % des femmes après 80 ans consomment un anxiolytique  
 23 % des femmes après 80 ans consomment un hypnotique (Lecadet, Rev Med Ass Mal 2003)  
 Consommation de psychotropes X 1.5 - 2 en institution (USA) (Herschmann, JAGS 1995)  
 Comparativement aux autres psychotropes (Fourrier et al, 1996) :  
 Psychotropes : 39,1 % (domicile) / 66,4 % (institution)  
 Benzodiazépines : 31,9 % (domicile) / 42,9 % (institution)  
 Neuroleptiques : < 10 % (domicile) / 21,3 % (institution)  
 Antidépresseurs : 5,3 % (domicile) / 14,7 % (institution)

Principal prescripteur : MG (70 %)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Psychotropes en EHPAD

Comparatif 1985 (N=1247)

et 1996/97 (N=1035):

Augmentation de 52 à 57% de la prescription de psychotropes

Anxiolytiques : de 11 à 16%

Hypnotiques : de 11 à 14%

Ceux qui en prennent deux ou plus : de 23 à 32%

The use of psychotropic drugs in nursing homes Nguard (2004)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Ce qui change avec l'avancée en âge

### Comorbidités

Polymédication  
Interactions médicamenteuses

### Observance

+ d'une personne âgée sur deux ne respecterait pas son ordonnance  
Mauvaise tolérance bien sûr  
Nombre de mds, nombre de prises  
Galénique  
Déficits sensoriels  
Troubles cognitifs

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rappels Bon Usage des Médicaments Chez la Personne Âgée

### Modifications des paramètres pharmacocinétiques

#### Distribution augmentée des médicaments lipophiles

Variation masse maigre/masse grasse

#### Élimination rénale souvent diminuée

Diminution du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire  
(estimation de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft)

#### Fragilisation de certains organes

Cerveau  
Barorécepteurs

#### Si hypo-albuminémie

Dénutrition  
Augmentation de la fraction libre et active des médicaments

---

---

---

---

---

---

---

---

## Iatrogénèse

*iatros* : médecin ; *généès* : qui est engendré

Le 1<sup>er</sup> risque des prescriptions chez le SA

2 fois plus élevée après 65 ans

Doit être évitable

3 déterminants: médecin/mdt/patient

Liée à la polymédication = 5 mdts



---

---

---

---

---

---

---

---

## Effets secondaires fréquents et redoutables

« double effet kiss-cool »

Sédation – hypotension - syndrome extrapyramidal - chute

Anorexie - fausse route

Hyponatrémie-tb cardio- confusion

Troubles cognitifs-confusion

---

---

---

---

---

---

---

---

## American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults

*The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel*

1. Médicaments inappropriés car à haut risque de iatrogénie, peu efficaces et avec alternative thérapeutique
2. Médicaments inappropriés car à risque de iatrogénèse
3. Médicaments à utiliser avec précautions après évaluation du bénéfice/risque

Les « cibles »

½ vie longue (> 20h)

Doses élevées

Co-prescriptions

Prescription > 1 mois

---

---

---

---

---

---

---

---



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<sup>a</sup>, F. Bouhassira<sup>b</sup>, L. Merle<sup>a</sup>, J.-P. Charney<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de pharmacologie toxicologie, centre régional de pharmacogénétique, Hôpital Dupuytren, CHU de Limoges, 87042 Limoges cedex, France  
<sup>b</sup> Service de soins de suite gériatriques, Hôpital Dubouché, CHU de Limoges, 87042 Limoges cedex, France

Disponible sur Internet le 23 septembre 2008

Contraire avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable

Anticholinergiques, hypnotiques

27

Dose de benzodiazépines ou apparentés à dose-voe croée ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune : lorazepam > 1 mg/j, oxazolam > 0,6 mg/j, alprazolam > 2 mg/j, nitrazepam > 0,5 mg/j, clobazepam > 5 mg/j, loprazolam > 0,5 mg/j, bromazepam > 0,5 mg/j, nifédipine > 5 mg/j, nifédipine > 375 mg/j

Témazépam > 1 mg/j, Equinil® > 3 mg/j, Séroton® > 50 mg/j, Xanax® > 2 mg/j, Haloxil® > 0,25 mg/j, Normison® > 15 mg/j, Valium® > 5 mg/j, Halium® > 0,5 mg/j, Noctamid® > 0,5 mg/j, Séroton® > 5 mg/j, Halidol® > 5 mg/j, Inovace® > 375 mg/j

Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables lors de l'augmentation de la dose journalière au-delà de la demi-dose proposée chez l'adulte jeune

Benzodiazépines ou apparentés à dose-voe croée ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune

« Liste LAROCHE » (équivalent français des Beers Criteria)

Rapport bénéfice/risque défavorable

Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques

4

Antidépresseurs tricycliques : amitriptyline, nortriptyline, imipramine

Amitriptyl®, Deltacel®, Lamiol®, Elavil®, Lédacel®, Prothaldol®, Quilnox®, Suroxan®, Tofranil®

Effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. Les antidépresseurs tricycliques semblent plus efficaces que les SSIS sur certains symptômes, soulève le risque neurologique chez les personnes âgées et moins favorable.

Inhibition du recouvrement de la mémoire (BPS), inhibition du recouvrement de la conscience et de la motricité (BMS)

5

Neuroleptiques phénothiaziniques : chlorpromazine, flupentixol, spiroperidone, quetiapine, rispéridone

Largactin®, Modulan®, Modulan®, Neulogin®, Neuronal®, Pymol®, Tercin®, Triflan Reuor®

Effets anticholinergiques. Prescription de 2<sup>e</sup> intention

Neuroleptiques non phénothiaziniques avec une activité anticholinergique moindre (clozapine, rispéridone, olanzapine, amisulpride, quétiapine), rispéridone

6

Rispeptides aux propriétés anticholinergiques : dexlansopram, esomeprazole, sucralfate

Dexone®, Nivexan®, Mipronex®, Thibolux®

Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition

Rispeptides benzodiazépines ou apparentés à dose-voe croée ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune

7

Antihistaminiques H1 : benzhydramine, méclizine, diméhydrine, carbexolamine, hydroxyzine, bromopéridone, dexchlorphéniramine, ériogabine, lorazepam

Pélagran®, Primidol®, Quinacil®, Triludan®, Sero Tropic®, Allergol®, Aleran®, Divalgin®, Policanar®, Clécristar®, Pénicilac®, Aphital®

Effets anticholinergiques, somnolence, vertige

Chlorzine, dichlorizine, lorazepam

8

Antipsychotiques avec des propriétés anticholinergiques : halopéridol, olanzapine, rispéridone

Ditrop®, Dextrop®, Délanol®, Valicor®

Effets anticholinergiques, à éviter dans la mesure du possible

Tropique ou autres médicaments avec moins d'effet anticholinergique

9

Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques

Association dangereuse chez les personnes âgées

Pas d'association

Anticholinergiques, hypnotiques

10

Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (> 20 heures) : bromazepam, diazepam, clobazepam, oxazolam, clobazepam, nitrazepam, lorazepam, oxazolam, diazepam, clobazepam, nitrazepam, bromazepam, oxazolam

Lexoran®, Valium®, Novaxon®/Gc, Lepam®, Lexoran®, Loxipam®, Naxol®, Vozan®, Mogadol®, Belpap®, Tansoran®, Neurax®, Naxoran®

Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (somnolence, chute...)

Benzodiazépines ou apparentés à dose-voe croée ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune

Liste LAROCHE

Psycho-gériatrie

Programme pilote et concertation nationale de l'HAS (2007)

Coopération et mutualisation d'expériences, de compétences et d'actions entre

Ordre des médecins/pharmaciens, médecins généralistes, gériatres, psychiatres, neurologues, pharmaciens, sociétés savantes, organismes agréés pour l'évaluation des pratiques...

et institutionnels (DGS, DGAS, DHOS, Afssaps, InVS, INPES, CNAM...)

→ améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé

Méthode participative d'aide à la décision, basée sur un état des lieux des connaissances, des initiatives déjà menées (retours d'expérience) et des pratiques réelles → actions concertées et coordonnées

Identification de 4 situations clés

- Troubles du sommeil
- Dépression
- Anxiété
- Troubles du comportements perturbateur / SSPCD

## Améliorer la prescription chez le sujet très âgé

[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

### Les psychotropes chez le sujet très âgé

Pour améliorer les pratiques, sont proposés :

> Bilan d'étape 2008  
> Salle de presse virtuelle

- Des outils ciblés sur l'amélioration des médicaments à visée hypnotique et/ou anxiolytique, consommés de façon chronique par 2 millions de personnes âgées, avec au long cours des risques supérieurs aux bénéfices
- Des outils spécifiques pour les plus de 80 ans, ciblés sur 3 situations fréquentes de prescription de psychotropes : plainte du sommeil, dépression, anxiété

**Plainte du sommeil chez le sujet très âgé**  
> Arbre décisionnel "Plaintes récentes du sommeil"  
> Arbre décisionnel "Plaintes chroniques du sommeil"  
> Agenda du sommeil pour l'ostéopathe  
> Mémo "Les synchroniseurs veille-sommeil"  
> Mémo "L'entretien motivationnel"  
> Insomnie - Bilan d'étape 2008

**Anxiété chez le sujet très âgé**  
> Arbre décisionnel "Anxiété"  
> Anxiété - Bilan d'étape 2008

**Dépression caractérisée chez le sujet très âgé**  
> Arbre décisionnel "Dépression caractérisée"  
> Mémo "Les anxiolytiques, c'est pas automatique !"  
> Dépression - Bilan d'étape 2008

**Médicaments à visée hypnotique et/ou anxiolytique**  
> Quatre cas cliniques pour illustrer les difficultés rencontrées en pratique médicale courante dans la prescription et le sevrage d'anxiolytiques / hypnotiques  
> Arrêt des benzodiazépines (synthèse des recommandations - argumentaire)  
> Echelle ECAB d'attachement aux benzodiazépines  
> Calendrier d'arrêt des benzodiazépines

**Troubles du comportement**  
> Bilan d'étape 2008

## Pour mieux encadrer ces situations, concertons-nous !

### 3 programmes de l'HAS pour les professionnels

- « Optimisation de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé (notamment des psychotropes) » en médecine générale en lien avec les pharmaciens
- « Dépression du sujet âgé » en EHPAD et en ambulatoire
- « Bienveillance » en établissement

### Campagne grand public à propos de l'insomnie et des somnifères, de l'anxiété et des anxiolytiques

### Travail d'homologation des classes pharmacothérapeutiques pour améliorer les logiciels de prescription

### Programme de recherche sur les psychotropes et le sujet âgé

## Benzodiazépines

## Personnes âgées



## Benzodiazépines

Utilisées en traitement chronique chez 23% des sujets de plus de 75 ans

Motifs de prescription les plus fréquents :

- Insomnie
- Anxiété
- Dépression
- Plus rarement douleurs, épilepsie, myorelaxant

---

---

---

---

---

---

---

---

## Benzodiazépines classées hypnotiques

Indications AMM :

- Insomnie occasionnelle
- Insomnie transitoire

Liste : Loprazépam (*Havlane*®)  
Nitrazépam (*Mogadon*®)  
Lormétazépam (*Noctamide*®)  
Témazépam (*Normison*®)  
Estazolam (*Nuctalon*®)  
Flunitrazépam (*Rohypnol*®)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Benzodiazépines classées anxiolytiques

Indications AMM :  
Tt symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes  
Prévention et tt du delirium tremens et autres manifestation du sevrage alcoolique

Liste : Alprazolam (*Xanax*®)  
Bromazépam (*Lexomil*®)  
Clobazam (*Urbanyl*®)  
Clorazépate dipotassique (*Tranxène*®)  
Clotiazépam (*Veratran*®)  
Loflazépate d'éthyle (*Victan*®)  
Diazépam (*Valium*®)  
Lorazépam (*Temesta*®)  
Nordazépam (*Nordaz*®)  
Oxazépam (*Seresta*®)  
Pramazépam (*Lysanxia*®)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Effets indésirables

Dysfonction de la mémoire (dose-dep) récupération en 24 à 52 semaines (Lechevallier-Michel 2005)

Ralentissement psychomoteur (dose-dep)

Sédation, asthénie (dose-dep)

Tr de l'équilibre, chutes et fractures (dose-dep) (Ray, JAGS 2000)

Accident de la voie publique x 1.62 (Barbone, Lancet 1998)

Tr du comportement (agitation, agressivité)

Syndrome de sevrage (durée)

Aggravation d'un sd d'apnée du sommeil, d'insuffisance respiratoire chronique, de myasthénie

Dépendance (durée)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## DSMIV: Troubles liés à la dépendance à une substance

### ► Dépendance à une substance

**Mode d'utilisation inadapté** d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois

- 1) **tolérance**, définie par l'un des symptômes suivants :
  - (a) besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
  - (b) effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.
- 2) **sevrage** caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
  - (a) **syndrome de sevrage** caractéristique de la substance (voir les critères A et B des critères de Sevrage à une substance spécifique).
  - (b) la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
- (3) la substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
- (4) il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance.
- (5) beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (par exemple fumer sans discontinuer) ou à récupérer de ses effets.
- (6) des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.
- (7) l'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple, poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool).

**Avec dépendance physique** : présence d'une tolérance ou d'un sevrage (c'est-à-dire des items 1 ou 2).  
**Sans dépendance physique** : absence de tolérance ou de sevrage (c'est-à-dire tant de l'item 1 que de l'item 2).

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Échelle Cognitive d'Attachement aux BZD

Autoquestionnaire, Vrai = 1 Faux = 0

- Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi  
Ce médicament est pour moi comme une drogue  
Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament  
J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament  
J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament  
J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament  
Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade  
Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer  
Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête  
Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin

Le questionnaire ECAB est constitué de 10 items cotés 1 ou 0. Le score total au questionnaire est obtenu par la somme des points aux différents items. Un score  $\geq 6$  permet de différencier les patients dépendants des patients non dépendants avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 81 %.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Benzodiazépines et sommeil

### Personnes âgées



---

---

---

---

---

---

---

---

### Rapport bénéfice / risque des BZD dans l'insomnie

Efficacité à court terme : bien reconnue, mais modeste  
(environ + 25 mn de sommeil par nuit)

Efficacité à long terme : mal documentée et douteuse

Risque certain d'effets indésirables

→ rapport bénéfice/risque défavorable

---

---

---

---

---

---

---

---



### Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits

Jennifer Glass, Krista L. Lanctôt, Nathan Herrmann, Beth A. Sproule and Usoa E. Busto

*BMJ* 2005;331:1169-; originally published online 11 Nov 2005;  
doi:10.1136/bmj.38623.788588.47

Méta-analyse des études portant sur l'effet des  
hypnotiques chez les sujets de plus de 60 ans

24 études randomisées avec 2417 patients

Durée moyenne de tt = 16 jours

---

---

---

---

---

---

---

---



## Place des BZD dans le traitement des troubles du sommeil du sujet âgé

Limitée chez les sujets âgés  
Parfois utile en tt de courte durée  
Inutile en traitement chronique  
Privilégier l'éducation du patient (hygiène de vie), le tt des maladies associées retentissant sur le sommeil.  
Autres médicaments : composés Z [Zolpidem (Stilnox®) ou Zopiclone (Imovane®)], Mélatonine ?

---

---

---

---

---

---

---

---

## Comparaison BZD versus "composés Z"

### Effets indésirables chez sujets âgés hospitalisés (Mahoney 2004)

incidence élevée avec zolpidem  
Identique aux BZD et autres hypnotiques sédatifs

### Cohorte prospective canadienne (Tamblyn 2005)

253 244 sujets de plus de 65 ans en ambulatoire (5 ans)  
Pas de différence selon la  $\frac{1}{2}$  vie  
Pas de différence BZD/composés Z  
Risque lié à la dose

---

---

---

---

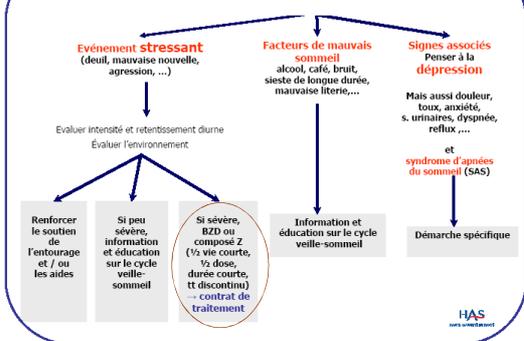
---

---

---

---

### PLAINTES RECENTES AUTOUR DU SOMMEIL CHEZ UN SUJET TRÈS ÂGÉ (prenant ou non un médicament à visée hypnotique)



---

---

---

---

---

---

---

---



## Traitements non-médicamenteux

Devrait toujours précéder une prescription d'hypnotique +++

Renforcement de l'hygiène d'hygiène du sommeil

Eviction des facteur responsable (stress, substance...)

TCC (traitement cognitif et/ou comportemental, accessibilité...)

Sophrologie, relaxation

Phytothérapie, aromathérapie, homéopathie

---

---

---

---

---

---

---

---

## Phytothérapie & Homéopathie

Alternative intéressante chez le patient âgé

Pas d'interactions médicamenteuses ni d'effets secondaires

Pas de dépendance

Variations de composition (qualité/quantité de principe actif)

*Euphytose, Valériane, Aubépine, Passiflore...*

*L52, Stramonium, Nux vomica, Aconitum napellus, Gelsenium sempervirens...*

---

---

---

---

---

---

---

---

## Benzodiazépines et chute

### Personnes âgées



---

---

---

---

---

---

---

---

## Chutes et psychotropes

### Implication des benzodiazépines

Risque +++ pour BZD à ½ vie longue (Ray 1986)

### Fractures du col du fémur

### Méta-analyse de Leipzig (1999)

Psychotrope : 1.73 (95% CI: 1.52-1.97)

Hypnotique/sédatif : 1.54 (95% CI: 1.40-1.70)

Benzodiazépine : 1.48 (95% CI: 1.23-1.77) (pas de différence selon la demi-vie)

Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis I. Psychotropic drugs. J Am Geriatr Soc. 1999;47:30-9.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Chutes et médicaments : données de la Pharmacovigilance

Risque lié à l'exposition aux benzodiazépines et apparentés chez les cas (chutes, n= 315) par rapport aux témoins (autres observations rapportées aux système français de Pharmacovigilance, n=67149)

	OR brut	IC 95%	OR ajusté	IC 95%
Benzodiazépines	5,1	4,0- 6,3	4,7	3,7-5,9
½ vie courte	<b>5,1</b>	<b>4,0- 6,7</b>	<b>4,9</b>	<b>3,7-6,3</b>
½ vie longue	<b>3,1</b>	<b>2,4- 4,8</b>	<b>3,6</b>	<b>2,5-5,1</b>
< 65 ans			6,6	3,1- 14,0
65-80 ans			4,4	2,2-8,6
> 80 ans			2,4	1,3-4,3

43% de sujets exposés à un anxiolytique et/ou hypnotique  
Parmi les BZD à ½ vie courte, 8 citations de zolpidem et 14 de zopiclone

Souchet et al. Drug related falls: a study in the French Pharmacovigilance database. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005;14:11-6.

---

---

---

---

---

---

---

---

### The elimination half-life of benzodiazepines and fall risk: two prospective observational studies.

De Vries OJ, Peeters G, Elders P, Sonnenberg C, Muller M, Deeg DJ, Lins P.

#### RESULTS:

both in Study 1 and Study 2 the use of SBs was associated with time to the first fall, hazard ratio (HR) 1.62 (95% CI: 1.03-2.56) and HR 1.64 (95% CI: 1.19-2.26) respectively.

LBs were not significantly associated with time to first fall, HR 1.40 (0.85-2.31) and HR 1.08 (0.72-1.62).

In both studies, the use of SBs was also associated with number of falls, odds ratio (OR) 1.28 (95% CI: 1.01-1.61) and OR 1.37 (95% CI: 1.10-1.70). LBs were not significantly associated with number of falls, OR 1.23 (0.96-1.57) and 1.10 (0.82-1.48).

#### CONCLUSIONS:

the use of SBs is not associated with a lower fall risk compared with LBs.

**The use of both SBs and LBs by old persons should be strongly discouraged.**

Age Ageing 2013 Nov;42(6):764-70. doi: 10.1093/ageing/af089. Epub 2013 Jul 30.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Pharmacologie

Produit	Demi-vie (heure)	Posologie (mg)
CLOTIAZEPAM (Vénatran <sup>®</sup> )	4	10 à 30
OXAZEPAM (Séresta <sup>®</sup> )	12	10 - 150
ALPRAZOLAM (Xanax <sup>®</sup> )	15	0.25 - 2
BROMAZEPAM (Léxomil <sup>®</sup> )	20	6 - 12
CLOBAZAM (Urbanyl <sup>®</sup> )	20	10 - 40
LORAZEPAM (Temesta <sup>®</sup> )	20	1 - 10

---

---

---

---

---

---

---

---

## Pharmacologie

Produit	Demi-vie (heure)	Posologie (mg)
DIAZEPAM (Valium <sup>®</sup> )	40	5 à 30
PRAMAZEPAM (Lysanxia <sup>®</sup> )	65	10 - 40
NORDAZEPAM (Nordaz <sup>®</sup> )	65	7.5 - 15
CLORAZEPATE DIPOTASMIQUE (Tranxène <sup>®</sup> )	70	5 - 100
LOFLAZEPATE D'ETHYL (Victan <sup>®</sup> )	77	2 - 6

---

---

---

---

---

---

---

---

## Benzodiazépines et anxiété

### Personnes âgées



---

---

---

---

---

---

---

---



# Benzodiazépines et dépression

## Personnes âgées



---

---

---

---

---

---

---

---

## Place des BZD dans le traitement de la dépression du sujet âgé

AFSAPS « Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte » Octobre 2006.

« Une prescription concomitante de BZD (ou apparentés) ne doit pas être systématique du fait des effets indésirables des BZD (dépendance et, dans de rares cas, réaction paradoxale) (Grade A).

Elle peut être justifiée en début de traitement lorsqu'existent une insomnie et/ou une anxiété invalidantes. Pour éviter les risques de dépendance, il est recommandé d'utiliser la dose minimale efficace et d'interrompre le traitement dès que l'anxiété et/ou l'insomnie se sont amendées du fait de l'effet de l'antidépresseur »

---

---

---

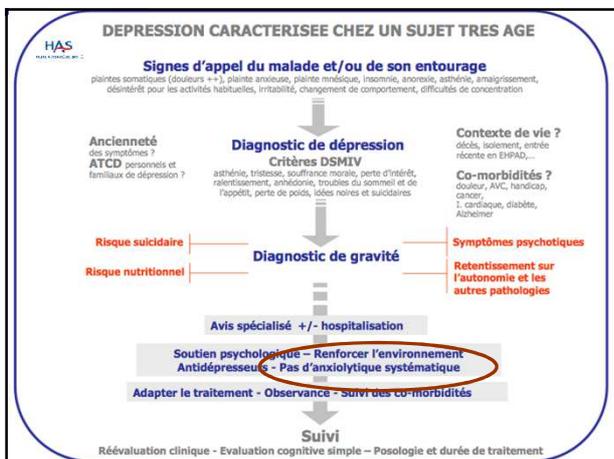
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

# Benzodiazépines et démence

## Personnes âgées



---

---

---

---

---

---

---

---

### The expert Consensus Guideline: Using Antipsychotic Agents in Older Patients Alexopoulos et al.

Agitation avec anxiété	en aigu Oxazépam® (Séresta) à doses faibles (15 mg) puis relais par ISRS
Agitation nocturne (troubles du sommeil, inversion du rythme nyctéméral)	renforcement des synchronisateurs externes et Mirtazapine® ou Miansérine® ou zopiclone® (imovane)

J Clin Psychiatry 2004; 65(2): 5-99.

---

---

---

---

---

---

---

---

#### Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study (PAQUID)

Sophie Billioti de Gage, Bernard Bégaud, Fabienne Bazin, Hélène Verdoux, Jean-François Dartigues, Karine Pérès, Tobias Kurth, Antoine Pariente.

**Results** During a 15 year follow-up, 253 incident cases of dementia were confirmed. New use of benzodiazepines was associated with an increased risk of dementia (multivariable adjusted hazard ratio 1.60, 95% confidence interval 1.08 to 2.38). Sensitivity analysis considering the existence of depressive symptoms showed a similar association (hazard ratio 1.62, 1.08 to 2.43). A secondary analysis pooled cohorts of participants who started benzodiazepines during follow-up and evaluated the association with incident dementia. The pooled hazard ratio across the five cohorts of new benzodiazepine users was 1.46 (1.10 to 1.94). Results of a complementary nested case-control study showed that ever use of benzodiazepines was associated with an approximately 50% increase in the risk of dementia (adjusted odds ratio 1.55, 1.24 to 1.95) compared with never users. The results were similar in past users (odds ratio 1.56, 1.23 to 1.98) and recent users (1.48, 0.83 to 2.63) but reached significance only for past users.

**Conclusions** 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.

BMJ 2012;345:e6231

---

---

---

---

---

---

---

---

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

Billioti de Gage S. Moride Y. Ducruet T. Kurth T. Verdoux H. Tournier M. Pariente A. Bégaud B. BMJ 2014;349:g5205

**Design**  
 Etude cas-témoin, personne de plus de 66 ans, vivant en communauté, dans la province de Québec (Canada) du 1 Janvier 2000 au 31 Décembre 2009

Les sources = base de données du RAMQ (Régie de l'Assurance maladie du Québec)

La population sélectionnée =  
 - échantillons aléatoires de 38 741 personnes ayant eu un diagnostic ou un traitement (tels que IACE ou Mémantine) liés à la démence pour les cas  
 - 86 259 personnes sans ces conditions pour les contrôles.

**Définition des échantillon**  
 Critères démence : CIM-9 avant ou pendant l'étude

Absence de traitement anti démentiel avant l'entrée et pendant six années de suivi

Chaque personne atteinte de démence (cas) a été appariée sur le sexe, le groupe d'âge (70-74, 75-79, 80-84, ou ≥85), et la durée de suivi (6, 7, 8, 9, ou 10 ans) à la date d'entrée

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Selection of people to include as cases in study of benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease.**

```

  graph TD
    A[People aged >66 with diagnosis of or treatment for dementia randomly selected in RAMQ database in 2000-09 (n=38 741)] --> B[Eligible patients matched on sex, age, and duration of follow-up (1:4) with 7184 controls (n=1796)]
    A --> C[Excluded (n=36 945):  
People with non-Alzheimer's dementia or who received anti-dementia treatment before diagnosis (n=31 769)  
People with <6 years' follow-up (n=5176)]
  
```

People aged >66 with diagnosis of or treatment for dementia randomly selected in RAMQ database in 2000-09 (n=38 741)

Excluded (n=36 945):  
 People with non-Alzheimer's dementia or who received anti-dementia treatment before diagnosis (n=31 769)  
 People with <6 years' follow-up (n=5176)

Eligible patients matched on sex, age, and duration of follow-up (1:4) with 7184 controls (n=1796)

Billioti de Gage S et al. BMJ 2014;349:bmj.g5205 thebmj

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Méthode**

Observation de toutes les consommations de BZD depuis la RAMQ (médicaments remboursés).

L'exposition aux BZD s'étale de 5 à 10 ans (les traitements initiés depuis moins de 5 ans avant l'entrée dans l'étude sont exclus)

**Stratification de l'exposition**  
 Jamais utilisé  
 Au moins une prescription  
 Dose cumulée: (dose quotidienne / dose moyenne quotidienne)  
 Moins de 3 mois  
 3 à 6 mois  
 Plus de 6 mois  
 Demi-vie de plus ou moins 20 heures

Pour minimiser le retard diagnostique de démence, le début d'exposition au BZD a été reculé d'un an, soit une temps d'exposition théorique de 6 à 10 ans

BMJ 2014;349:g5205

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## BZD remboursées avec la RAMQ

Indication	Long acting (half life ≥20 h)	Short acting (half life <20 h)
Anxiolytic	Bromazepam (20 h)	Alprazolam (10-20 h)
	Chlordiazepoxide (5-30 h)	Lorazepam (10-20 h)
	Clobazam (20 h)	Oxazepam (8 h)
	Diazepam (32-47 h)	—
Hypnotic	Flurazepam (120-160 h)	Midazolam (1.5-2.5 h)
	Nitrazepam (16-48 h)	Temazepam (5-8 h)
	—	Triazolam (2 h)
Anticonvulsant	Clonazepam (20-60 h)	

BMJ 2014;349:g5205

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Conclusion

Cette étude cas-témoins basée sur 8980 individus représentatifs de personnes âgées vivant dans la communauté au Québec montre que le risque de la maladie d'Alzheimer est augmenté de **43-51%** chez ceux qui ont consommé des benzodiazépines dans le passé.

Ce risque augmenté selon l'intensité de l'exposition et pour les BZD à demi-vie longue.

Les co facteurs comme anxiété, dépression, trouble du sommeil n'influencent pas les résultats.

BMJ 2014;349:g5205

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Sevrage des benzodiazépines

### Personnes âgées



---

---

---

---

---

---

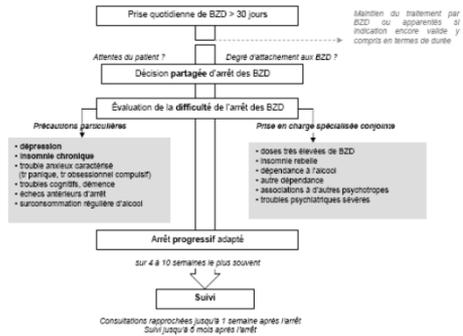
---

---

---

---

Modalités d'arrêt des BZD et médicaments apparentés chez le patient âgé, HAS, Octobre 2007




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Date de début de la période d'arrêt du médicament :  
Durée prévisible de la période d'arrêt du médicament :

Votre objectif de la semaine est de : .....  
Il peut varier de : ..... à : .....

CALENDRIER D ARRÊT

Date	Consultation médicale	Dose à prendre	Dose réellement prise	Remarques/observations*
Lundi				
Mardi				
Mercredi				
Jeudi				
Vendredi				
Samedi				
Dimanche				

\* Cette case est à votre disposition pour noter un signe inhabituel pendant la période de réduction de dose. Elle peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament, ou tout autre événement.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Population cible

Patients de plus de 65 ans consommant de façon quotidienne et chroniques une BZD

Les patients âgés répondent rarement aux critères de dépendance du DSM V

Il n'existe pas de profil type de consommateur de BZD chez les sujets âgés

→ Toute instauration et renouvellement de prescription doit être l'occasion de s'interroger sur une possibilité d'arrêt

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Stratégie d'arrêt

Arrêt progressif sur 4 à 10 semaines

Traiter les pathologies associées (exemple  
dépression) avant d'envisager un arrêt

Pas d'utilité à remplacer ou adjoindre un autre  
psychotropes

Bonne tolérance clinique

---

---

---

---

---

---

---

---

## Règles de bon usage des anxiolytiques et des hypnotiques

- Instauration du traitement
  - Débuter le traitement par une dose minimale +++
  - Prise au coucher pour les hypnotiques
  - Associé à traitement non médicamenteux
  - Choix du produits (1/2 vie courte, sans métabolite actif)
- Informations sur la durée du traitement
  - **max 4 semaines (hypno), 12 sem (anxio)**
- Information sur les modalités d'arrêt+++
- Surveillance du traitement
  - Effets sur la symptomatologie anxieuse
  - Effets indésirables
  - Vérifier les modalités de prises +++
  - Ré-évaluation de la posologie, de la poursuite du traitement

---

---

---

---

---

---

---

---

## Antidépresseurs et

## Personnes âgées



---

---

---

---

---

---

---

---

## Traitements AD d'attaque

**Tous les antidépresseurs sont d'efficacité équivalente chez la personne âgée:**

60 % avec le principe actif contre 30 % avec le placebo (Mittmann 1997)

50 % de réponse en première intention (Gerson 1999)

**Il n'y a pas de différence de rapidité d'action, toutefois le sujet âgé récupère plus lentement que le sujet jeune (la-IIb)**

**L'efficacité dans la dépression mineure récente (moins de 4 semaines) et pour les spt dépressifs isolés n'est pas prouvée (Ib)**

**Probablement efficace dans la dysthymie (Ib).**

67

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Traitements AD d'attaque

### Critères prioritaires de choix du ttt antidépresseur

**Profil pharmacologique chez le sujet âgé** (comorbidités, autres traitements, etc.)

**Réponse antérieure à un traitement antidépresseur**

**Tolérance et effets indésirables prévisibles**

**Compliance prévisible** (troubles cognitifs, etc.)

**Risque suicidaire et dangerosité potentielle d'une intoxication médicamenteuse**

68

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Traitement médicamenteux

AD	Mode d'action	Anticholin.	Anticholinom.	α1 adrénergique bloqueur	Dose initiale (mg)	Dose moyenne (mg)
Miansérine/ Athymil 10, 30, 60	α <sub>2</sub>	0/+	+++	0/+	30	30-90
Sertraline / Zoloft 25, 50	5 HT	0/+	0	0	25-50	50-100
Fluoxétine / Prozac 20	5 HT	0/+	0	0	30	20
Paroxétine / Deroxat 20	5 HT	0/+	0	0	10-20	20-30
Citalopram / Skroprom 20, 40	5 HT	0/+	0	0	10-20	20-30
Escitalopram / Seroplex 10, 15, 20	5 HT	0/+	0	0	5-10	10-20
Moclobémide/ Moccaline 150	RMA	0/+	0	0	300	300-450
Venlafaxine / Effexor 37,5 et 75 LP	NA++ 5 HT +	0/+	0	0/+	25-75	75-200
Mirtazapine/ Norco 15	α <sub>2</sub> 5 HT +	0	+++	0	7,5-15	15-30
Duloxétine / Cymbalta 30, 60	NA + 5 HT ++	0	0	0	30	30-60 60

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Effets secondaires des AD chez le sujet âgé (>75ans)

2381 cas rapportés entre 1985 et 2001 : 1040 pour SSRIs (44%), 586 pour les tricycliques et apparentés (25%), 46 pour IMAO (2%) et 654 pour les autres classes (27%).

Les effets secondaires les plus fréquents : pour SSRIs l'hyponatrémie (30%), troubles « psy » (13%) et neurologiques (10%) . Pour les tricycliques troubles « psy » (confusion, agitation) (21%), symptômes cardiovasculaires (15%).

Les conséquences des effets secondaires comme l'hyponatrémie

## Effets indésirables

Anticholinergique	Antihistaminique	Alpha 1 Adrénérique
Bouche sèche Trouble de la vision Constipation Rétention urinaire Cardiotoxicité Confusion	Somnolence Prise de poids	HTO

## Sd Sérotoninergique

Bonnet F, Brechotouan S, Bouin V, Bret P, Bret MA. Le point sur les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Le Pharmacien Hospitalier 1997; 129 (32): 26-39.

	FLUOXÉTINE	FLUVOXAMINE	PAROXÉTINE	CITALOPRAM	SERTRALINE
Nausée-Vomissement	++	++	++	++	++
Diarrhée	++				++
Céphalée	++	+	++	++	++
Sécheresse buccale	++	+	+	++	++
Constipation		+	+	++	
Somnolence	++	+	++	++	+
Insomnie	++		+	++	+
Cauchemars					
Nervosité	++			+	
Anxiété	++				
Tremblement	++		+	++	+
Transpiration	++		++	++	
Asthénie		+	+		+
Troubles sexuels			+		++
Prise de poids			++		
Amalgissement	+				+
Vertige		+		++	
Troubles de l'accommodation				+	

## ISRS

**Hyponatremia Associated with Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Older Adults.** Susan Jacob, *The Annals of Pharmacotherapy*: Vol. 40, No. 9, pp. 1618-1622. (0.5% à 32% ! Femme âgée, diurétique, faible poids, natrémie mimité inférieure. Dans les 15 premiers jours. Résolution en deux semaines. SIADH)

**Effect of selective Serotonin Reuptake Inhibitors on the risk of Fracture.** J. Brent Richards (CaMOs) *Arch Intern Med*. 2007;167:188-194 (la dépression augmente le risque de chutes)

**Use of Selective serotonin reuptake inhibitor of upper gastrointestinal tract bleeding a population-based cohort study.** S. Oksbjerg. *Arch Intern Med* . 2003; 163:59-64. (avec AINS).

**Selective serotonin reuptake inhibitor use associates with apathy among depressed elderly: a case-control study.** Wongpakaran N. *Ann Gen Psychiatry*. 2007 Feb 21;6:7.

73

---

---

---

---

---

---

---

---

## «Start low, go slow»

Dément  
Dénutri  
Frailty

### ETRE EFFICACE

Rapidement à bonne dose  
Le temps qu'il faut  
Surveiller +++

74

---

---

---

---

---

---

---

---

## Pilotage du traitement médicamenteux

Pas de changement clinique prévisible avant deux semaines minimum

Réparation du sommeil et de l'appétit en premier

Attendre minimum six semaines avant de changer de molécule

75

---

---

---

---

---

---

---

---

## Durée de traitement

EDM, premier épisode, six mois depuis la rémission voire 12 mois par consensus chez le sujet âgé

Non EDM, il n'y a pas beaucoup de preuves

Dépression récurrente fonction des facteurs de risque (sévérité initiale, une importante anxiété au début, plus de 2 ans d'évolution, au moins trois épisodes antérieurs, dysthymie connue, symptômes psychotiques, leucoaraoïse, troubles cognitifs, un stress chronique lié à l'environnement ou une maladie, victime d'un crime)

Un traitement à vie ???

76

---

---

---

---

---

---

---

---

## Non réponse au traitement d'attaque

Si la réponse est faible (- de 25 %) ou totalement nulle après 6 semaines de traitement: Augmenter la dose ou si la dose est optimale changer pour une autre classe thérapeutique

Si la réponse est partielle (25 à 50%)  
Augmenter la dose (si < dose optimale)  
Continuer encore 4 à 6 semaines

A tout moment l'ECT est une option possible

77

---

---

---

---

---

---

---

---

## ISRS



\* Citalopram : dose maximale désormais fixée à 40 mg par jour chez les adultes de moins de 65 ans. Dose maximale abaissée à 20 mg par jour chez les sujets âgés de plus de 65 ans et/ou présentant une insuffisance hépatique.

Escitalopram : dose maximale inchangée de 20 mg par jour chez les adultes de moins de 65 ans. Dose maximale abaissée à 10 mg par jour chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

Contre-indication du citalopram et de l'escitalopram chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT.

Contre-indication de la co-administration du citalopram et de l'escitalopram avec d'autres médicaments connus pour induire des allongements de l'intervalle QT.

Prudence recommandée chez les patients à haut risque de développer des torsades de pointe (par exemple ceux présentant une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus du myocarde récent, une bradycardie ou une prédisposition à une hypokaliémie ou une hypomagnésémie due à une pathologie ou à des traitements concomitants). »

78

---

---

---

---

---

---

---

---

# Neuroleptiques et Personnes âgées



---

---

---

---

---

---

---

---

## Objectifs

Identifier les troubles gériatriques pour lesquels les neuroleptiques sont inappropriés du fait du risque d'effets indésirables ou par l'absence de preuve d'un bénéfice thérapeutique.

Connaître les indications des neuroleptiques chez les sujets âgés, notamment en terme de dosage et de durée.

Déterminer sous quelles conditions (comorbidité et coprescription) les interactions sont les plus probables avec les neuroleptiques.

80

---

---

---

---

---

---

---

---

## Quand les neuroleptiques ne sont pas indiqués

Trouble anxieux généralisé,  
Etat de panique,  
Hypochondrie,  
Dépression majeure sans signe psychotique,  
Troubles du sommeil,  
Irritabilité, hostilité en dehors d'un syndrome psychiatrique caractérisé  
(cf. le querelleur finlandais \*)  
Mal des transport,  
Douleur neuropathique,  
Nausées et vomissements.

**Le ratio bénéfice/risque est défavorable:** le neuroleptique n'est pas particulièrement efficace. Son faible potentiel ne l'emporte pas sur les fréquents effets secondaires observés chez la personne âgée.

\* Use of antipsychotics among nonagenarian residents in long-term institutional care in Finland. Age Ageing, 2006 Sep;35(5):508-13. 81  
Alonen RM, Finne-Soveri H, Niro A, Leinonen E.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Le risque d'effets indésirables est majeur chez le sujet âgé

- ↓ premier passage hépatique → ↑ biodisponibilité
- Médicaments lipophiles (masse Grasse: 14 % à 20 ans contre 30 % à 70 ans)
- Retard d'action, risque d'accumulation, relargage tardif, ↑ durée d'action
- Forte liaison protéique (90% et +) → ↑ toxicité en cas de dénutrition
- Demi-vie longue ( 20 à 40h en moyenne)
- Elimination rénale

Manicoux MA Thérapeutiques médicamenteuses en gériatrie, 1993; Roche J. Rev de Gériatrie, 2003,28: 827-35.

82

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Principaux effets indésirables des NL

	Dys- fonction algues	Syndrôme paralysant	Mutisme	Dyskinésies tardives	Epilepsie	Stase du sein	Dyslipidémie	Hyperglycémie	Hyperprolactinémie	Effets anticholinergiques	Allongement du QT
Halopéridol Haldol®	+++	+++	++	+++	+	+	0	0	0	0	+
Chlorpromazine Largactil®	+	+	+	+	+	+	++	0	0	+++	+
Risperidone Risperdal®	+	+	++	0	+	+	0	0	++	0	+
Aripiprazole Abyli®	0	0	++	0	+	+	0	0	0	0	0
Clonazapine Clonazap®	0	0	0	0	+	+	+++	+++	0	+++	+
Olanzapine Zyprexa®	0	0	0	+	+	+++	+++	+++	0	+	0
Amisulpride Solian®	0	0	0	+	+	+++	0	0	+++	0	+
Quétiapine Meroquel®	0	0	0	0	++	+	++	0	0	0	0

Perte d'autonomie et chutes

Frank et Dubois, EMC 2005

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Risque de fractures

Etude rétrospective, Canada, 8262 personnes de plus de 65 ans, 1 à 300 jours d'observation,

Instauration NLPa et NLPc: même conséquences:

Risque fracturaire est multiplié par 1,39 chez les personnes a qui ont prescrit un antipsychotiques

Pour la fracture de hanche, le facteur multiplicateur est de 1.76

Les personnes sous antipsychotiques réguliers sont encore plus à risque

Le risque de fracture de hanche est multiplié par trois pour 100 mg de chlorpromazine, 2 mg de rispéridone, 2 mg d'halopéridol, 5 mg d'olanzapine, ou 75 mg de quétiapine

Rigler SK, Shireman TI, Cook-Wiens GJ, Ellerbeck EF, Whittle JC, Mehr DR, Mahnken JD. Fracture risk in nursing home residents initiating antipsychotic medications. J Am Geriatr Soc. 2013 May;61(5):715-22.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Effets anticholinergiques

### Ils sont responsables de :

- sécheresse buccale (risque de caries)
- diminution de la motilité intestinale (constipation)
- ralentissement de la vidange gastrique (risque de RGO, nausées, vomissements)
- troubles de la déglutition avec fausses routes (risque aggravé par la présence de DT)
- troubles de la miction (rétention aiguë d'urine)
- troubles de l'accommodation et mydriase avec risque de fermeture de l'angle irido-cornéen

### Cl des NL anticholinergiques en cas de GAAF et d'HBP avec dysurie.

Surveillance du transit intestinal pour éviter les complications d'une constipation rebelle, pouvant aller jusqu'à la pseudo-obstruction colique aiguë (décrite lors de l'utilisation d'halopéridol ou de clozapine)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Parkinsonisme

Etude rétrospective, Ontario, 25 769 sujets de plus de 66 ans

11 573 années-personnes sous antipsychotiques

449 événements de la maladie de Parkinson

Par rapport aux personnes traitées par NLPa, la probabilité de développement une maladie de Parkinson était plus élevée avec un NLPC (HR = 1,30, IC 95% = 1,04 à 1,58) et plus faible pour les non exposés (HR: 0,40; 95 % CI: de 0,29 à 0,43).

Le risque était similaire pour ceux avec NLPC et NLa mais à fortes doses (P = 0,7).

Rochon PA, Skulski TA, Sykora K, et al. Atypical antipsychotics and parkinsonism. Arch Intern Med. 2006; 166:1865-1869

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Parkinsonisme

Parmi les NLPa, la quétiapine et la clozapine sont associés à un faible risque de symptômes extrapyramidaux et sont donc le plus appropriés pour une utilisation chez les patients déments sur maladie de Parkinson ou à Corps de Lewy \*

Patients DCL ont été signalés avoir une plus grande sensibilité aux NLP \*\*

Du fait d'un déficit cholinergique plus marqué dans le DCL que dans la DTA, les inhibiteurs de la cholinestérase sont à privilégier pour le traitement des SCPD \*\*\*

\* Weiden PJ. EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. J Psychiatr Pract. 2007; 13:13-24.  
\* Ballard C, Grace J, McKibbin, Holmes C. Neuroleptic sensitivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Lancet. 1998; 351:1032-1033.  
\* Saly A. Lewy body dementia: the Httax test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms. J Clin Psychiatry. 2004; 65(suppl 11):14-22.  
\*\* Fernandez HH, Wu CK, Chi BR. Pharmacotherapy of dementia with Lewy bodies. Expert Opin Pharmacother. 2003; 4:2027-2037

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Syndrome métabolique

Clozapine et Olanzapine sont les plus fréquemment associés avec les troubles métaboliques (en population générale). Pour Risperidone et la NLPa le risque est modéré. Pour Aripiprazole, c'est le profil le plus favorable \*

Gain significatif de poids chez la femme DTA en ambulatoire (utilisation) avec olanzapine et la quétiapine. Perte de poids avec Risperidone alors que le placebo perdait du poids.

Prise de poids cliniquement significative (au poids du corps) à 12 et 24 semaines

En outre, l'olanzapine a été associée à une augmentation de la taille (0,07 pouces / semaine) et à une augmentation du taux de cholestérol HDL (-0,19 mg / dl / semaine).

Aucun changement significatif a été noté pour la pression artérielle, la glycémie ou de triglycérides chez les hommes et les femmes pour tous les NLPa \*\*\*

Toutefois, en raison des données limitées scientifiques chez le sujet âgé, il est recommandé le dépistage métabolique et le suivi des changements métaboliques à l'instauration d'un traitement par NLPa \*\*\*\*

Hester JM, Kane C. The effects of antipsychotic therapy on weight gain: a comprehensive review. *Schizophrenia Res*. 2008; 101:1-17.  
Mecumbe JM. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2005; 19(suppl 1):1-93.  
Schneiders U, Tassi P, Duggan K, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006; 355:1205-1208.  
Zhang, Xiang, et al. Metabolic changes associated with second-generation antipsychotics use in Alzheimer's disease patients: the CAGE-AD study. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29:495-499.  
\*\*\* American Diabetes Association. American Psychiatric Association. American Association of Clinical Endocrinologists, et al. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27:330-40.

## AVC et mort subite sous NLP

- Alerte donnée en 2000 par le Pharmacovigilance Working Party pour le Thioridazine (Melleril®)
- UK Expert Working group: revue de toutes leurs prescriptions avec la probabilité de décès.
- AFSSAPS 2004: Olanzapine (Zyprexa®) et démence: une incidence trois fois plus élevée des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et une incidence environ deux fois plus élevée des décès. Prudence avec la Risperidone (Risperdal®)
- Le risque est élevé avec tous les NLP. Sur 90 000 sujets de façon rétrospective: 2,9 décès subits pour 1000 patient-années (3,3 en cas de doses élevées)\*.

## AVC sous NLP

- Le taux poolé d'accidents cérébrovasculaires est de 1,9% avec les NLPa contre 0,9% dans pour le placebo (OR = 2,1, IC 95% = 1,2 à 3,8) \*
- Le risque d'événements indésirables cérébrovasculaires associés aux antipsychotiques chez les patients âgés est élevée au cours des premières semaines de traitement. Ce risque diminue avec le temps et est de retour à un niveau de base après 3 mois de traitement (étude cas-témoin \*\*).
- Le risque accru peut être associée à un diabète préexistant, l'hypertension ou la fibrillation auriculaire en particulier lorsqu'elle est mal contrôlée ainsi qu'un ATCD d'AVC ou de démence vasculaire \*\*\*

\* Sultzer DL, Davis SM, Tassi P, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CARE-AD trial. *Schizophrenia Res*. 2008; 105:444-454.  
\*\* Ekerdt DJ, van Marrewijk R, Eggen A-C, Jensen PA, Kroll W, Haverstick DR. Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *J Psychopharmacol*. 2009; 23:909-914.  
\*\*\* Hermann N, Lancet H, et al. Do atypical antipsychotics cause stroke? *CNS Drugs*. 2005; 19:91-103.  
\*\*\*\* American Psychiatric Association. American Association of Clinical Endocrinologists, et al. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27:330-40.

## Allongement du QT

### Risque de mort subite x 2,4 lorsqu'un traitement NLP

Risque majoré par la dose (risque accru en cas de surdosage, d'utilisation de la voie IV ou de neuroleptisation rapide) et association avec un anti arythmique de type Ia ou III (risque de 1 à 5%), avec d'autres NL, des antihistaminiques H1, certains macrolides ou quinolones, des antidépresseurs tricycliques, des antiviraux, de la fluoxétine, des triptans et du lithium

Risque accru par l'existence d'une pathologie CV : syndrome du QT long congénital (syncopes lors de l'exercice physique, d'un stress ou d'une émotion, ATCD familiaux de mort subite), bradycardie, fibrillation auriculaire, altération de la fonction ventriculaire gauche, consommation de digoxine, sexe féminin, hypokaliémie (favorisée par les diurétiques), hypocalcémie ou hypomagnésémie

Recherche systématique d'ATCD CV familiaux (et en particulier de mort subite) ou personnels (syncope) et allongement congénital de l'espace QT = CI / NL

ECG avec mesure de l'intervalle QTc avant l'instauration du traitement, puis surveillance de l'ECG

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Table 3. Self-controlled Case Series Study of 804 Incident Cases of Myocardial Infarction (MI) Among New Users of Antipsychotic Agents**

Time Window After Initiation of Antipsychotic Treatment	No. of MI Cases (n = 804)	Incidence Rate Ratio (95% CI) for MI	P Value
1-30 d	31	1.78 (1.26-2.52)	.001
31-60 d	21	1.67 (1.09-2.56)	.02
61-90 d	16	1.37 (0.82-2.28)	.23
Remaining exposure period	198	1.18 (0.92-1.51)	.19
Withdrawal period	68	0.80 (0.62-1.04)	.10
Unexposed period	470	1 [Reference]	...

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## TVP et EP

### Méta analyse de 7 études

370 516 patients

NLPc : x 2.3

NLPA : x 1.85

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Agranulocytose et leucopénie

Agranulocytose chez 0,4% des patients traités par clozapine et bénéficiant d'une surveillance hebdomadaire de leur numération formule  
Dans 80% des cas, l'agranulocytose se produit dans les 18 premières semaines du traitement  
Mécanisme auto-immun ; apparition plus rapide lors de la réintroduction de la clozapine (CI en pratique) et présence d'IgM  
Leucopénie sous clozapine : beaucoup plus fréquente, pas associée à un risque accru d'agranulocytose  
Des cas d'éosinophilie, de leucocytose et de thrombocytopenie ont été rapportés chez des patients traités par olanzapine après interruption de la clozapine  
L'olanzapine peut être utilisée chez des patients ayant présenté une agranulocytose sous clozapine, cet effet n'étant pas associé à la prise d'olanzapine.  
Utilisation de fortes doses de phénothiazines associée à un risque d'agranulocytose (1/10 000) et un risque de leucopénie bénigne (environ 10%). Risque nettement plus faible lorsque l'on utilise des doses modérées. L'agranulocytose induite par les phénothiazines se produit 10 à 90 jours après l'instauration du ttt, surtout chez les femmes âgées. Toxicité directe sur la moëlle osseuse  
Agranulocytose provoquée par la clozapine ou les phénothiazines généralement réversible à l'arrêt du NL

---

---

---

---

---

---

---

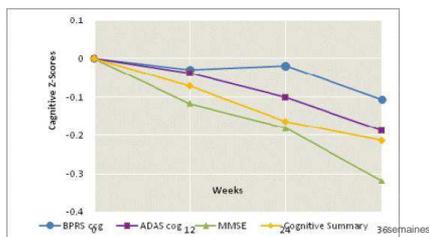
---

---

---

## Accélération du déclin cognitif

CATIE-AD study, 421 outpatients, doses flexibles Olanzapine, Quétiapine, Risperidone, placebo



Les NLPA sont associés à une aggravation de la fonction cognitive, d'une magnitude comparable à 1 année d'évolution par rapport au placebo

Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, Sano M, Sultzer DL, Stroup TS, Dagerman KS, Hsiao JK, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Tariot PN, Zheng L, Schneider LS. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer disease: outcomes from CATIE-AD. Am J Psychiatry. 2011 Aug;168(8):831-9

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Objectifs

Identifier les troubles gériatriques pour lesquels les neuroleptiques sont inappropriés du fait du risque d'effets indésirables ou par l'absence de preuve d'un bénéfice thérapeutique.

Connaître les indications des neuroleptiques chez les sujets âgés, notamment en terme de dosage et de durée.

Déterminer sous quelles conditions (comorbidité et coprescription) les interactions sont les plus probables avec les neuroleptiques.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les indications des neuroleptiques chez la personne âgée

- **Syndrome confusionnel**

1. Trouble mental aigu et acquis
2. Inattention (maintien attention, distraction subite, fluctuation au cours de l'interview)
3. Pensée désorganisée (ex : propos inappropriés, fluence verbale augmentée)
4. Conscience altérée (alerte jusqu'au coma)

Traitement symptomatique, en même temps que le traitement de la cause c'est-à-dire la iatrogénie, la déshydratation, les causes métaboliques ou les infections.

97

---

---

---

---

---

---

---

---

## Syndrome confusionnel

- **Neuroleptiques classiques**

Haloperidol, Phénothiazines. Les plus étudiés dans le syndrome confusionnel \*

- **Neuroleptiques atypiques**

Risperidone, Olanzapine, Quétiapine, Clozapine. Efficaces et bien tolérés, moins de dyskinésies à long terme \*\*

- **Benzamides substituées**

Tiapride, Sulpirides. Peu d'études, largement utilisés en France

**Aucune étude ne permet de définir la supériorité de tel ou tel NLP**

**Déconseillé en préventif**

\* Lacasse et al. *Ann Pharmacother*. 2006; 40: 1166-73

\*\* Boettger S et Breitbart W. *Psychiatr Support Care*. 2005; 9: 227-37

98

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les indications des neuroleptiques chez la personne âgée

- **Agitation chez le patient dément**

- Recommandé en premier recours médicamenteux, en monothérapie, pour l'agitation du dément avec hallucination.

- Plus discutabile si le dément n'est pas halluciné ni délirant (manque de preuve)

*Atenevopoulos. J Clin Psychiatry* 2004; 65 (2): 8-99

99

---

---

---

---

---

---

---

---

The american psychiatric association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia Am J Psychiatry 173:5, May 2016

Reco 10. L'APA recommande que, chez les patients atteints de démence avec agitation ou psychose, s'il n'y a pas de réponse cliniquement significative après un essai de **4 semaines** d'une dose adéquate d'un médicament antipsychotique, le médicament devrait être diminué et retiré. (1B)

Reco 12. L'APA recommande que, chez les patients atteints de démence qui montrent une réponse adéquate des symptômes comportementaux / psychologiques au traitement par un antipsychotique, une tentative de sevrage et de retrait du médicament soit effectuée dans les **4 mois** suivant l'initiation, à moins que le patient n'ait une récurrence des symptômes lors tentatives antérieures de diminution du médicaments antipsychotiques. (1C)

Reco. L'APA recommande que, chez les patients atteints de démence dont le médicament antipsychotique diminue progressivement, l'évaluation des symptômes devrait se faire au moins une fois par mois durant la décroissance et pendant au moins **4 mois** après l'interruption du traitement afin d'identifier les signes de récurrence et de réévaluer les bénéfices et Risques de traitement antipsychotique. (1C)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Up to date NLP / SCPD (DTA +/- DVx)

- Risperidone: seul agent avec une efficacité solide sur les SCPD (globalité: agitation et délire)
- Pas de preuve solide pour Olanzapine ni Quetiapine
- Olanzapine efficace pour l'agitation
- La quetiapine n'est pas recommandée (faut de preuve)

Schneider LS, Tariot PN, Dagerman ES, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006;355:1279-1288  
 Magliano M, Ruelaz Maher A, Hu J, et al. Off-label use of atypical antipsychotics: an update. *Comparative Effectiveness Review Number 43, Executive Summary*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Résumé de l'efficacité des molécules

	Aripiprazole (Abilify ®)	Olanzapine (Zyprexa ®)	Quetiapine (Xéroquel ®)	Risperidone (Risperdal ®)	Ziprasidone (Zeldox®)
Dementia overall	++	+	+	++	0
Dementia psychosis	+	+/-	+/-	++	0
Dementia agitation	+	++	+/-	++	0
Charge anticholinergique		3	3	1	
<b>Depression</b>					
EDM augmentation de SSRI/SNRI	++	+	++	++	+
EDM-Monothérapie	0	-	++	0	0
Insomnia	0	0	-	0	0

Magliano M, Ruelaz Maher A, Hu J, et al. Off-label use of atypical antipsychotics: an update. *Comparative Effectiveness Review Number 43, Executive Summary*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Doses maximales recommandées / SCPD

Molécules	Dose max / jour
Risperidone (Risperdal®)	2 mg
Haloperidol (Haldol®)	4 mg
Olanzapine (Zyprexa®)	5 mg
Aripiprazole (Abilify®)	10 mg
Clozapine (Leponex®)	50 mg
Chlorpromazine (Largactil®)	75 mg
Quetiapine (Xeroquel®)	150 mg

Centers for Medicare and Medicaid Services. Dementia care in nursing homes; clarification to Appendix F State Operations Manual (SOM) and Appendix PP in the SOM for F309—quality of care and F329—unnecessary drugs.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les indications des neuroleptiques chez la personne âgée

- Dépression majeure
  - Les NLP sont recommandés dans le cas de dépression avec symptômes psychotiques (ce qui est différent d'une dépression sévère avec anxiété)
  - Pas indiqués en monothérapie d'un état maniaque



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les indications des neuroleptiques chez la personne âgée

- Schizophrénie
  - Les NLP atypiques en première intention
  - Doses supérieures / sujets agités déments.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Durée de traitement et suivi

- Pas beaucoup de réponses dans les essais cliniques
- D'une semaine (après l'arrêt de la confusion) à un traitement à vie (dans le cas de la schizophrénie)
- « tenter d'arrêter le NLP au bout de six mois. En cas de deux échecs consécutifs, le traitement est maintenu » (OBRA)
- Réduction de la dose de plus de 50 % toutes les deux semaines
- Vers un marqueur de qualité de prise en soins

Centers for Medicare and Medicaid Services. Dementia care in nursing homes: clarification to Appendix P State Operations Manual (SOM) and Appendix PP in the SOM for F309—quality of care and F309—unnecessary drugs.

106

---

---

---

---

---

---

---

---

## NLP: stop ou encore ?

- 606 patients dans 7 études en EHPAD, 1 en ambulatoire et 1 dans les deux, arrêt brutal ou progressif,
- Huit des neuf essais n'ont signalé aucune différence significative globale entre les groupes sur les principaux résultats y compris sur SCPD
- La rechute était plus rapide pour une étude de sevrage de l'Halopéridol et une autre avec la Risperdone pour des patients avec délire ou agitation. Mais le NPI global ne change pas

Delecea T et coll. Withdrawal versus continuation of atypical antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. Cochrane Database Syst Rev 2013, Issue 3.

107

---

---

---

---

---

---

---

---

## Particularités d'utilisation chez la personne âgée

- « effet dose »
  - A petite dose: tous les effets indésirables sans les effets escomptés
  - A haute dose: tous les effets indésirables connus y compris pour les NLP atypiques



Devereend DP. A randomized, placebo-controlled, dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behavior in Alzheimer disease. Arch J Psychiatry 1996; 153(11):1312-20.

108

---

---

---

---

---

---

---

---



## Diminution de l'espérance de vie des patients Alzheimer

- 165 patients DTA en institution
- Extension d'une étude de 12 semaines sur l'intérêt NLP pour SPCD, par switch avec un placebo ou continuer avec le NLP
- De 2001 à 2004
- Probabilité de survie
  - A un an: 70 % avec NLP versus 77 % sous placebo
  - A 2 ans: 46 % pour 71 %
  - A 3 ans: 30 % versus 59 % !

**1 mort sur 100 patients traités pendant 10 semaines pour SPCD**

(Médic. Alzheimer M. 2004; 21: 11)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Objectifs

Identifier les troubles gériatriques pour lesquels les neuroleptiques sont inappropriés du fait du risque d'effets indésirables ou par l'absence de preuve d'un bénéfice thérapeutique.

Connaître les indications des neuroleptiques chez les sujets âgés, notamment en terme de dosage et de durée.

Déterminer sous quelles conditions (comorbidité et coprescription) les interactions sont les plus probables avec les neuroleptiques.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Particularités d'utilisation chez la personne âgée

- Interactions médicamenteuses
  - Cytochrome P450, notamment ISRS (Fluoxétine, Paroxétine)
  - Charge anticholinergique
  - Carbamazépine inducteur enzymatique
  - Clozapine et Carbamazépine
  - NLP classique et Flupentixol

**Pas de correcteur chez la personne âgée**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Du bon usage du NLP chez la PA

5- Le patient et son entourage (famille ou institution) sont informés des effets indésirables et sont organisés pour réagir en cas de besoin.

6- les modalités du traitement médicamenteux (choix de la molécule, dose, durée la plus courte possible, administration per os avant tout) suivent les recommandations... (les prescriptions « si besoin » sont à proscrire).

7- le diagnostic, la prise en charge, le traitement, les résultats attendus ... ont été expliqués au patient et à son entourage.

8- l'évolution des symptômes cibles est suivie et la prise en soins prévoit une remise en cause en cas de non efficacité.

---

---

---

---

---

---

---

---