

Démences et psychotropes

Anne Maheut-Bosser

Chu-Nancy

Journée d'Actualités Thérapeutiques

Metz

02 février 2008



Généralités



- Importance de la prescription médicamenteuse chez les personnes âgées.
- Les 65 ans et plus représentent 16 % de la population, mais plus d'1/3 des prescriptions et des dépenses (39 % de la consommation médicamenteuse en ville).

Généralités



- Effets indésirables +++
- Susceptibilité +++ de la population âgée
 - modification pharmacologique et pharmacodynamique
 - polypathologie → polymédication
 - pb de l'observance médicamenteuse
 - déficit sensoriel ?
 - Trouble cognitif ?

Généralités



Effets secondaires : plus fréquents (4 à 15 % des hospitalisations) et plus graves que chez l'adulte

➔ Modifications pharmacologiques liés à l'âge

- modifications pharmacocinétiques
- modifications pharmacodynamiques

Rappels physiopathologiques

Modifications liées à l'âge

Métabolisme rénal

- diminution de la filtration rénale
- insuffisance rénale possible avec créatininémie normale
 - diminution de sécrétion de créat par diminution de la masse maigre

Métabolisme hépatique

- clairance hépatique réduite de 20%

Volume de distribution

- réduction de la masse maigre au profit de la masse grasse
 - risque d'accumulation des médicaments liposolubles

Diminution des taux d'albumine

- risque d'augmenter l'action des médicaments liés aux protéines

Modifications pharmacodynamiques

Réponse excessive à certains médicaments

- exemple : sensibilité particulière aux BZD, notamment au Valium

Polymédication

- risques d'interactions médicamenteuses +++++
- exemple : IRS et anti-vit K

Nécessité d'ajustement posologique +++++

- 1/3 à 1/2 de la posologie habituelle
 - exemple : BZD, antidépresseurs, neuroleptiques +++

Généralités

Les classes médicamenteuses les plus à risque :

Médicaments à visée CV

Psychotropes

Antalgiques / AINS

Généralités



Les effets indésirables les plus fréquents

- Déshydratation – I. rénale – Troubles HE
- Troubles CV (hypoTA)
- Troubles neuropsychiatriques :
 confusions, troubles mnésiques

Gurwitz, 1991 : 15 % des syndromes démentiels d'origine médicamenteuse

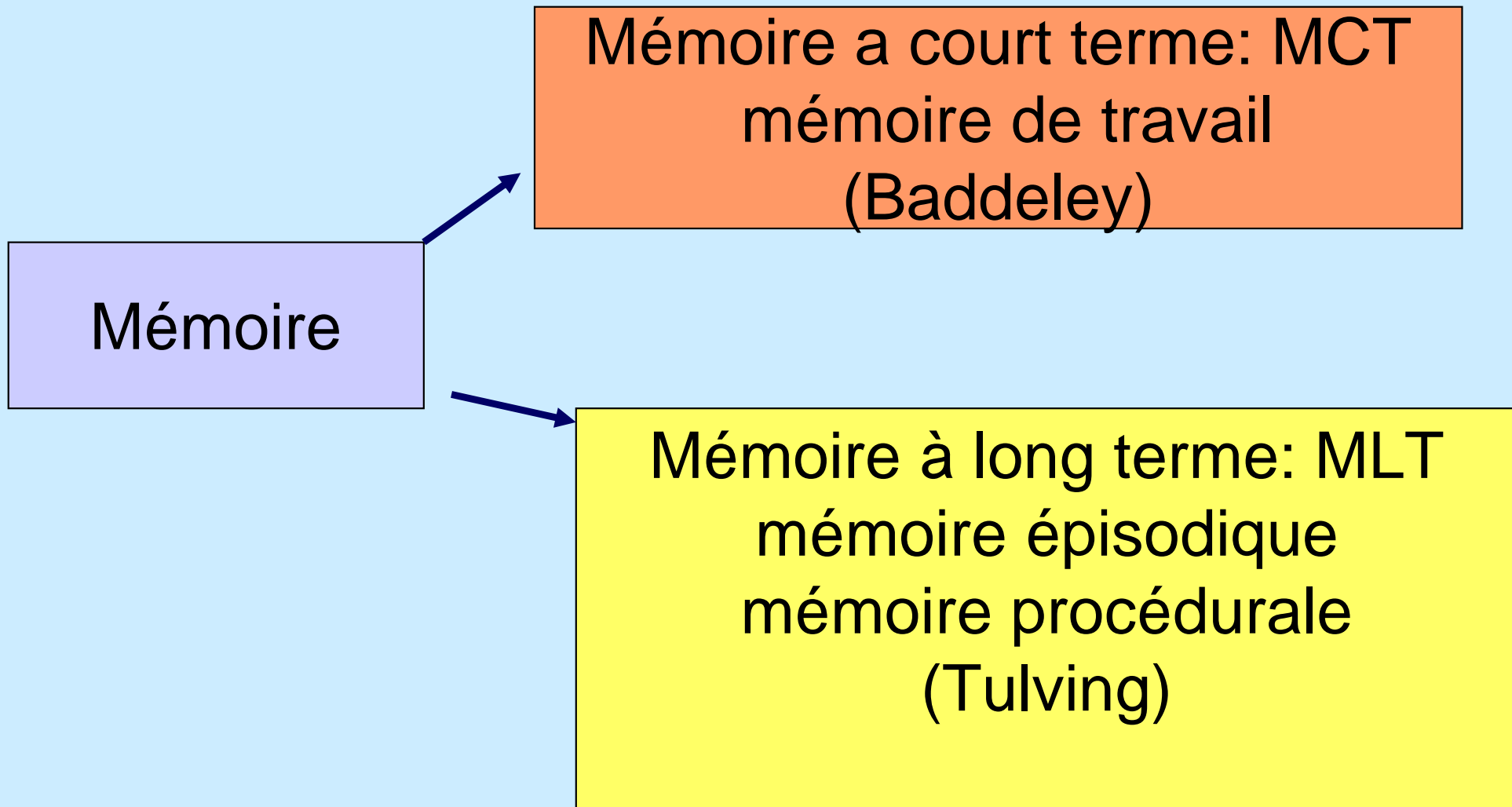
Généralités

Utilisation fréquente chez les PA

Paquid : 39 % des PA consomment
des psychotropes

32 % de BZD et apparentés

Définitions : les mémoires



Les mémoires : la mémoire a long terme

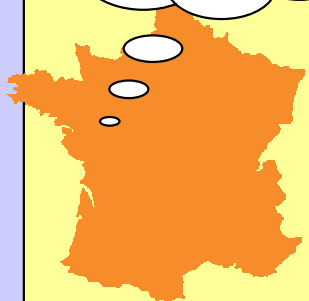
MLT (selon le modèle de Squire simplifié)

explicite

M.sémantique
(faits)

M.épisodique ou
autobiographique
(événements)

Capitale ?

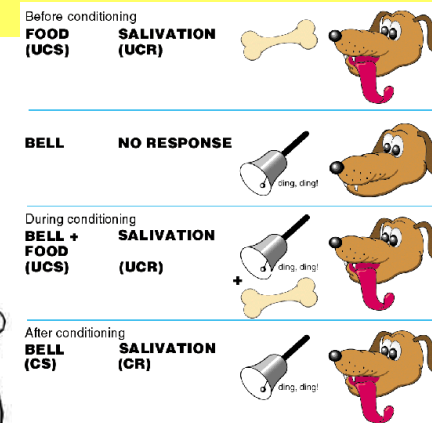


implicite

M.procédurale
(savoir faire)

amorçage

conditionnement



Les benzodiazépines

Effet aigu des BZD

Les BZD n'altèrent pas toutes les mémoires:= amnésie antérograde transitoire (quelques heures)

Effet important des BZD sur l'encodage :

- des performances globales aux tests de mémoire explicite
- des performances aux tests de rappel libre et différé
Le souvenir des informations acquises avant la prise de BZD n'est pas perturbé

Effets limités sur la mémoire mémoire procédurale

Les benzodiazépines

Il est admis que toutes les BZD ont qualitativement les mêmes effets amnésiants.

La sévérité de l'amnésie dépend :

- De la posologie

- De la sensibilité individuelle (PA)

- Des caractéristiques de la molécule. Ex : $\frac{1}{2}$ vie (peu d'études comparatives)

- Du caractère aigu ou chronique du traitement

Les benzodiazépines

Les effets à long terme

Les travaux sont relativement contradictoires sur ce sujet :

- De fortes doses de BZD pendant de longues périodes auraient un effet délétère sur la mémoire, sur les performances visuo-spatiales et l'attention.
- Pour d'autres : pas ou peu d'effet du fait de l'installation d'une tolérance.

Les benzodiazépines

- Effets secondaires à redouter
 - chutes
 - majoration des troubles cognitifs par sédation excessive
 - syndrome confusionnel
 - perte d'autonomie
 - **ralentissement ideo-moteur iatrogène à ne pas confondre avec un syndrome démentiel**

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Modalités d'arrêt des benzodiazépines
et médicaments apparentés
chez le patient âgé

Recommandations

Octobre 2007

Les benzodiazépines

En pratique: Prescription toujours
limitée dans le temps

BZD à 1/2 vie courte ou intermédiaire

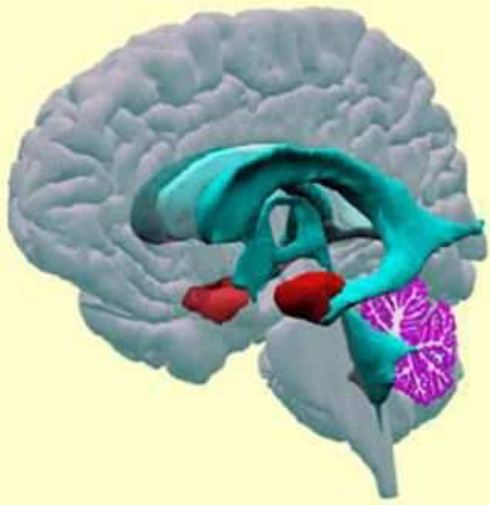
BZD sans métabolites actifs
(ex: Séresta, Témesta)

CI: les BZD à 1/2 vie longue
(ex: Tranxène : 1/2 vie : 65h)

Respecter les indications: intérêt d'un
diagnostic précis ++++

Anxiolytiques et hypnotiques

DCI	spécialités	1/2 vie	métabolites
clotiazepam	Vératran	4h	oui
oxazepam	Séresta	8h	non
lorazepam	Témesta	10 à 12h	non
alprazolam	Xanax	10 à 20	oui
bromazepam	lexomil	20h	oui



Les antidépresseurs

Les troubles cognitifs, surtout les troubles de la mémoire et de l'attention, sont fréquents chez les patients âgés déprimés

Quelle influence des AD ?

Les antidépresseurs

- Les études les plus anciennes sont plutôt en faveur d'une aggravation des troubles mnésiques.

Mais 2 problèmes :

- Tricycliques : effets anticholinergiques : diminuent la mémoire de rappel.
 - Molécules sédatives (amitriptyline, miansérine) atteinte de la vigilance
-
- Les études récentes qui se sont intéressées à ce problème montrent globalement que les **AD améliorent les troubles cognitifs du fait de l'amélioration de la dépression** (en dehors des tricycliques)

**BON USAGE DES MEDICAMENTS
ANTIDEPRESSEURS DANS LE TRAITEMENT
DES TROUBLES DEPRESSIFS
ET DES TROUBLES ANXIEUX DE L'ADULTE**

RECOMMANDATIONS

Les antidépresseurs

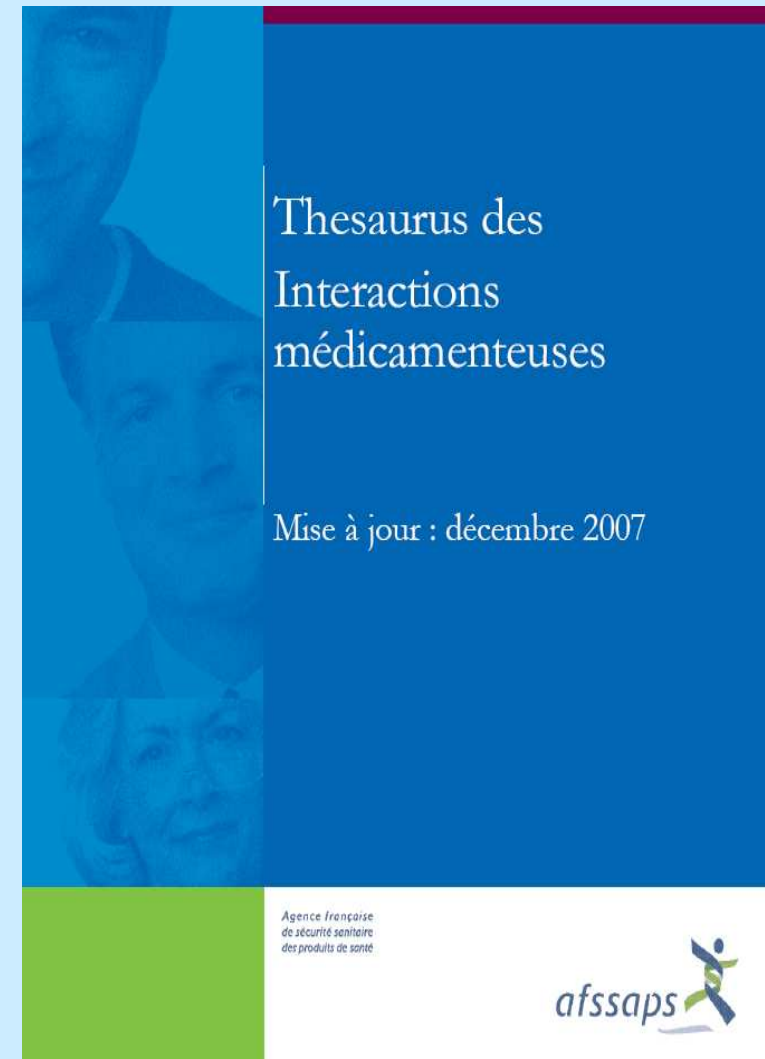
- Les nouveaux AD qui ont peu d'activité anticholinergique ont peu d'effets délétères
- Amélioration des fonctions supérieures liée à l'amélioration de la dépression
- + peut être effet propre selon molécules

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)

DCI	Spécialités	Fixation Protéique	Action inhib./ Cyt P450	1/2vie	Métab. actif
Citalopram	Seropram	50%	faible	36 h	oui
Escitalopram	Seroplex	<80 %	faible	27-32 h	
Fluoxétine	Fluoxétine Prozac	90-94 %	oui	48-68 h	oui
Fluvoxamine	Floxyfral, Fluvoxamine	77 %	oui	15-20 h	non
Paroxétine	Deroxat, Divarius Paroxétine	95 %	oui	24 h	non
Sertraline	Zoloft	95 %	oui	24-26 h	oui

IRS

- Effets indésirables
 - troubles digestifs
(nausées, diarrhées)
 - insomnie
 - céphalées
 - agitation
 - anxiété
 -
- risque d'hyponatrémie
- risque d'interactions médicamenteuses



Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

DCI	Spécialités	fixation proteique	act inhib. Cyt. P450	1/2 vie	métabolites actifs
minalcipran	Ixel	13%	non	8 h	non
venlafaxine	Effexor	faible	faible	5 à 7 h	oui

Autres antidépresseurs

DCI	Spécialités	Fixation protéique	Act. Inhib/ Cyt P450	1/2 vie	metabolites actifs
miansérine	Athymil Miansérine	90%		6-30H	oui
mirtazapine	Norset	85%	oui	20-40H	
Tianeptine	Stablon	94%		2-3H	oui

LES NEUROLEPTIQUES

Ils inhibent essentiellement les fonctions psychomotrices sous-corticales et n'agissent que peu sur les fonctions supérieures

Peu d'effets sur la mémoire explicite, sauf à doses élevées = effet incapacitant non spécifique

Ils pourraient perturber l'acquisition d'habiletés



Les neuroleptiques

- Effets secondaires +++
 - Indications très limitées en gériatrie
 - Pour mémoire : pas d'AMM pour les troubles psycho-comportementaux des états démentiels
 - Effets anticholinergiques
 - Contre indication théorique dans les démences de type Alzheimer
- ➔ Prescription de dernier recours

Les neuroleptiques

Indications : rares +++ en gériatrie

- Certains symptômes psychotiques des états démentiels
 - **CI : la démence à corps de Lewy** :risque de coma
 - tjrs éliminer d 'autres causes de délire ou d 'hallucinations
 - ex : syndrome confuso-onirique , iatrogénie , dépression
...
- Certaines formes d 'insomnies
 - tjrs éliminer les autres causes d 'insomnies
 - ex : douleur ,iatrogénie , dépression , pollakiurie
- Certains comportements agressifs :toujours rechercher une cause

Neuroleptiques

Choix de la molécule : quelques molécules ont fait l'objet d'études chez le SA

- tiapride (tiapridal) 50 à 100mg/j à 300 mg/j
- risperdone (risperdal) 0,25 mg/j à 1,5 ou 2 mg/j

Quelques conseils

- posologie progressive +++++
- adaptation posologique+++ , penser à réduire la posologie après amélioration clinique
- évaluer la tolérance +++ (sédation , perte d'autonomie ,syndrome extrapyramidale.....)
- savoir arrêter un traitement par neuroleptiques

Les neuroleptiques

Problème de l'effet sédatif

Problème de l'effet anticholinergique

clozapine (*Leponex*) ++

olanzapine (*Zyprexa*) ++

risperidone (*Risperdal*) \pm moins d'action
délétère sur la mémoire

LES ANTICHOLINERGIQUES

Effets des anticholinergiques

La scopolamine induit des troubles cognitifs importants = amnésie antérograde (mémoire explicite)

Effet dose-dépendant

A fortes doses, la mémoire sémantique pourrait être atteinte

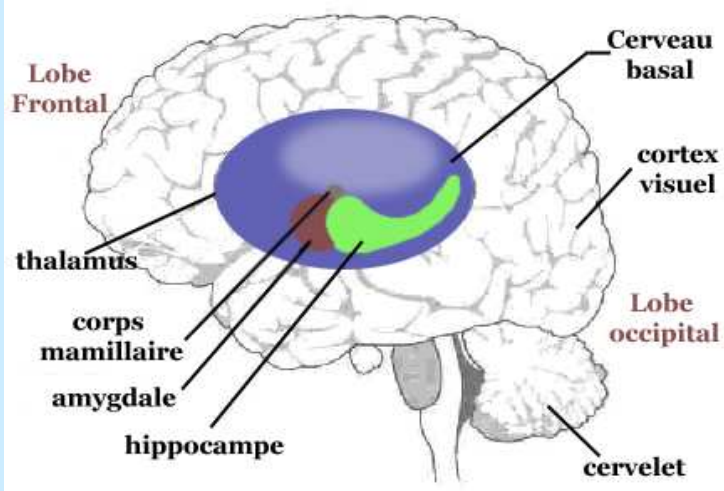
Quelques autres médicaments ayant des effets anticholinergiques

(en équivalents atropine ng/ml)

Prednisolone	0,55
Théophylline	0,44
Digoxine	0,25
Furosémide	0,22
Nifédipine	0,22
Isosorbide dinitrate	0,15
Warfarine	0,12
Codéine	0,11
Dipyridamole	0,11

Les anti épileptiques

- Les effets cognitifs des antiépileptiques majeurs : phénytoïne, carbamazépine, valproate de Na⁺, semblent modestes aux doses thérapeutiques et en l'absence de polypathologie.
- **On peut observer une altération de l'attention, de la mémoire et du fonctionnement psychomoteur.**
- Ces perturbations sont plus importantes pour les BZD et les barbituriques.
- **Le risque est également augmenté en cas de nécessité de doses élevées ou d'associations thérapeutiques.**
- **Il est également plus élevé chez la personne âgée.**



Conclusion

- Importance d'un diagnostic précis avant de prescrire un psychotrope
- Réduire les posologies
- Surveiller la tolérance+++
- Tjrs évaluer bénéfice-risque
- Penser à discuter l'intérêt de la poursuite du traitement





Les antidépresseurs

- Dépression du SA:
 - Pathologie fc
 - diagnostic difficile++++
 - ➔ fc des formes cliniques atypiques
 - formes paucisymptomatiques
 - formes anxieuses
 - formes pseudodémentielles
 - formes hostiles
 - dépression et comorbidité

Les tricycliques

- Effets anticholinergiques
- risque d'hypotension orthostatique
- risque cardiovasculaire
- effets sédatifs (Laroxyl, Tofranil)

Pas d'indication chez le SA sauf exception

Les antidépresseurs : Posologie

- **Classiquement :**
 - posologie initiale abaissée de 30 à 50 % par rapport à l'adulte
 - augmentation progressive en fonction de la tolérance
- **Le traitement d'entretien :**
 - posologie identique

Durée du traitement

- Pour évaluer l'efficacité
 - 6 à 12 semaines
- Traitement d'entretien :
 - au moins 6 mois après la régression des signes de dépression pour les patients ayant présenté un 1er épisode dépressif à début tardif
 - au moins 12 mois pour les patients présentant une dépression récurrente
 - les PA présentant une dépression chronique récurrente pourraient nécessiter un traitement antidépresseur à vie.
(conférence de consensus américaine)

Les études les plus anciennes sont plutôt en faveur d'une aggravation des troubles mnésiques.

Mais 2 problèmes :

- **Tricycliques et effets anticholinergiques :**
diminuent la mémoire de rappel. Fonction des molécules.
- **Molécules sédatives** (amitriptyline, miansérine) → 1 atteinte de la vigilance

Les études récentes qui se sont intéressées à ce problème montrent globalement que les AD améliorent les troubles cognitifs du fait de l'amélioration de la dépression

Les nouveaux AD qui ont peu d'activité anticholinergique ont peu d'effets délétères

→ amélioration des fonctions supérieures liée à l'amélioration de la dépression

+ peut être effet propre selon molécules

LES ANTI- EPILEPTIQUES

Problème de l'effet sédatif

Problème de l'effet

anticholinergique

clozapine (*Leponex*) ++

olanzapine (*Zyprexa*) ++

risperidone (*Risperdal*) ±

moins d'action délétère

sur

la mémoire

CONCLUSION

Les médicaments qui altèrent la mémoire altèrent essentiellement la mémoire explicite et épisodique. Les autres mémoires sont peu altérées

Effets réversibles à l'arrêt des médicaments

Rôle de l'effet sédatif / trouble de l'attention
=> Attention aux molécules sédatives

Rôle des troubles organiques sous-jacents

Bien penser le rapport bénéfice/risque chez les PA

Rappels de physiopathologie

Différentes étapes du médicament dans l'organisme

– phase pharmaceutique

- modalité d'administration (forme galénique)
- importance +++ en gériatrie

– phase pharmacocinétique

- action de l'organisme sur le médicament (absorption, distribution, métabolisme, excrétion)

– phase pharmacodynamique

- effet du médicament sur l'organisme

Les hypnotiques

- Préférer la zopiclone ou le zolpidem.
- Exclure les associations de produits sédatifs et antihistaminiques H1 (Mépronizine, Noctran...)
- Analyse +++ en terme de bénéfice-risque et d'une approche non médicamenteuse

Anxiolytiques et hypnotiques

- Respecter les indications: intérêt d'un diagnostic précis
 - état anxieux
 - diagnostic différentiel : les états dépressifs
 - troubles du sommeil
 - états anxieux et co-morbidité
- prescription limitée dans le temps

Les autres anxiolytiques

- Les carbamates (équanyl)
 - 1/2 vie :10h bonne tolérance
 - risque létal si surdosage
- la buspirone(buspar)
 - efficacité retardée +++
 - pas de CI respiratoire
- les antihistaminiques (atarax)
 - action anticholinergique
- les hypnotiques
 - toujours rechercher une cause aux troubles du sommeil
 - privilégier une approche non médicamenteuse
 - effets paradoxaux au Stilnox possibles