



Paris - 15 novembre 2024



Troubles du comportement et Thérapeutiques médicamenteuses Risque médicamenteux au long cours

Pr Dominique DEPLANQUE

*Chef du Service de Pharmacologie médicale,
Directeur du Centre d'Investigation Clinique - CIC1403,
Inserm, Université et CHU de Lille*

Liens d'intérêt 2020-2024

Nombreuses responsabilités institutionnelles locales, inter-régionales et nationales en Recherche clinique
Investigateur/Co-investigateurs pour tous les essais cliniques réalisés au CIC 1403
(concerne la plupart des industriels des médicaments et DM)



Plusieurs déterminants à intégrer



Variabilité des lésions
cérébrales et des troubles
neuropsychiatriques

Consommation de psychotropes
(antidépresseurs, anxiolytiques, antipsychotiques...)

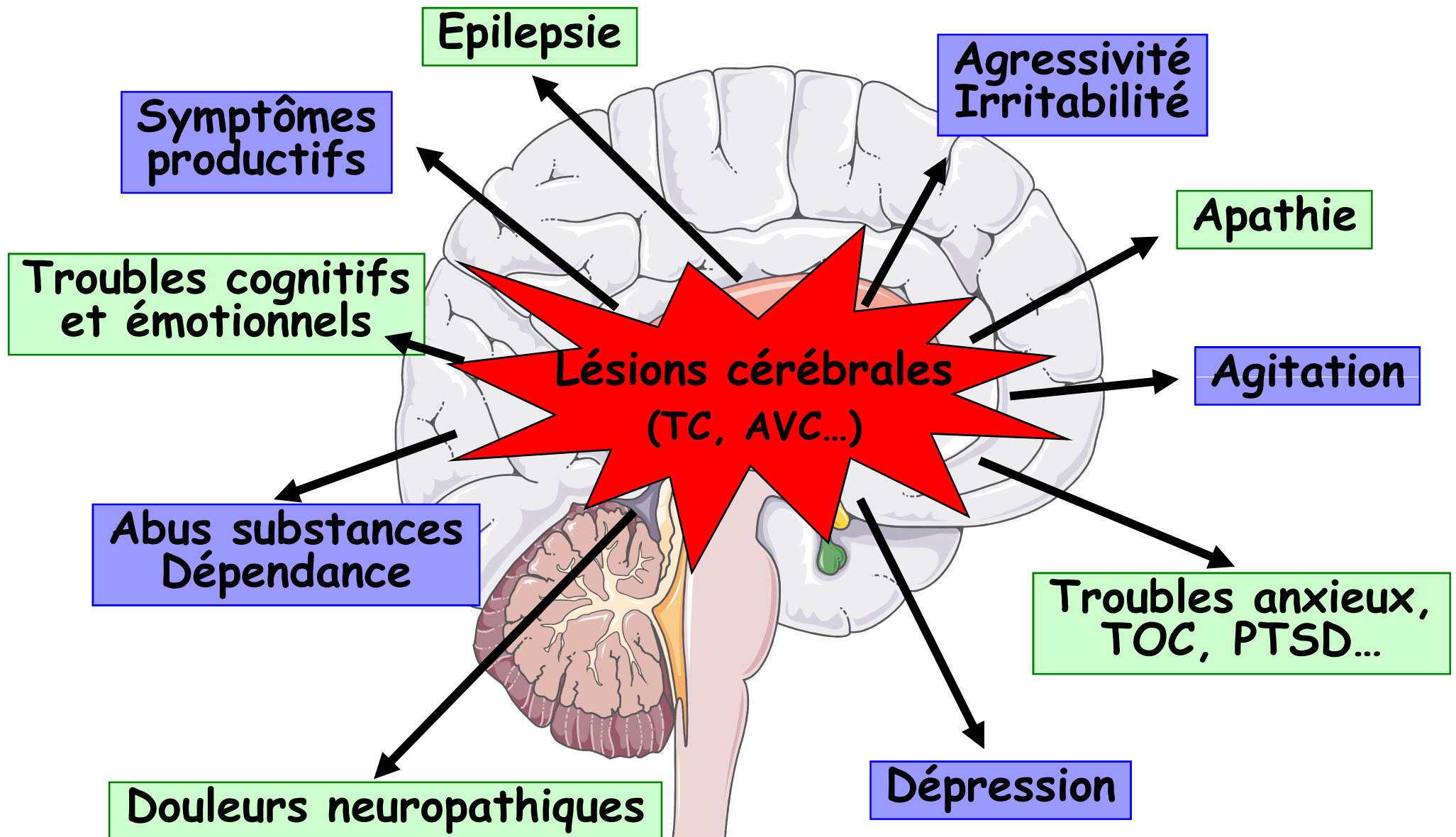


et de nombreux
autres médicaments



Utilisation prolongée d'un ou de plusieurs médicaments

Diversité des symptômes cliniques



Un arsenal thérapeutique assez large...

- Antidépresseurs
- Antiépileptiques et régulateurs de l'humeur
- Antipsychotiques
- Benzodiazépines et autres anxiolytiques
- Autres médicaments : propranolol, amantadine...

Nombreuses prescriptions hors AMM



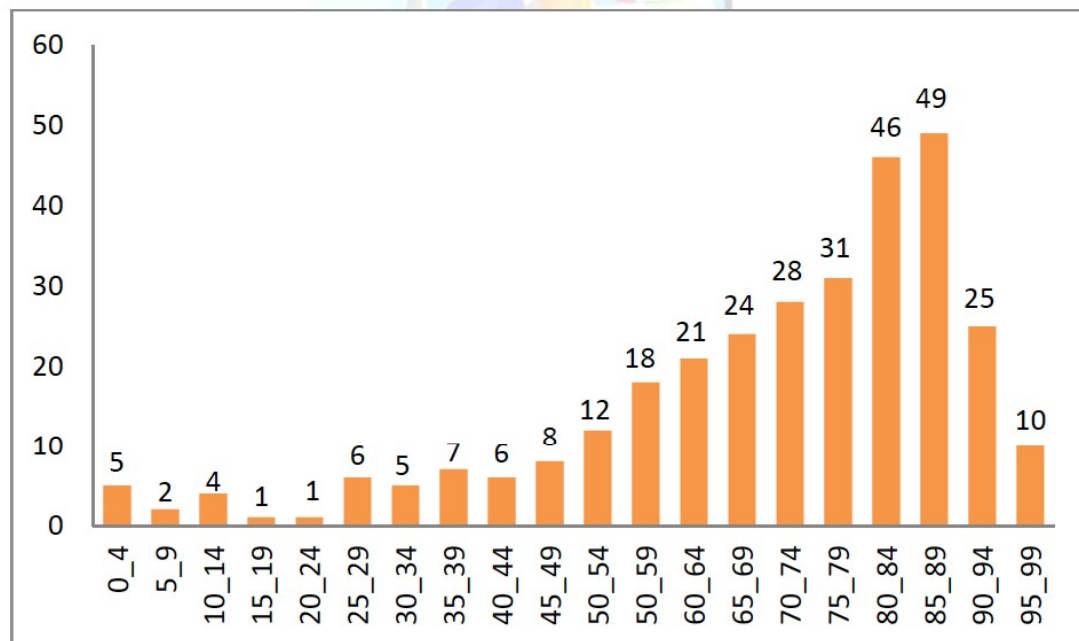
Risque médicamenteux (iatrogénie)

- Effets indésirables
- Interactions médicamenteuses
- Pharmacodépendance
- Toxicité



Le risque médicamenteux est
particulièrement important avec les psychotropes

Hospitalisations pour iatrogénie



De nombreux patients concernés

IATROSTAT 2018

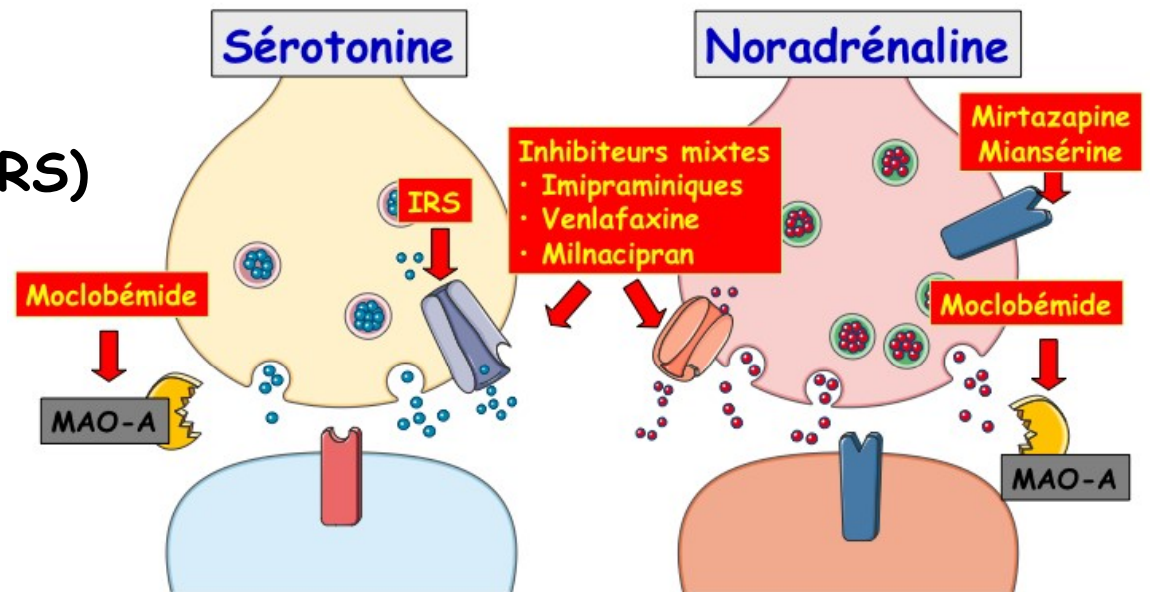
Classes pharmacologiques impliquées

Classe pharmacologique (classification ATC niveau 1)	n (%)
C-Système cardiovasculaire	131 (21,5)
N-Système nerveux	126 (20,7)
L-Antinéoplasiques et immunomodulateurs	123 (20,2)
B-Sang et organes hématopoïétiques	72 (11,8)
A-Voies digestives et métabolisme	48 (7,9)
J-Anti-infectieux généraux à usage systémique	43 (7,0)
H-Hormones systémiques, hormones sexuelles exclus	26 (4,3)
M-Muscle et squelette	20 (3,3)
G-Système génito-urinaire et hormones sexuelles	8 (1,3)
R-Système respiratoire	5 (0,8)
V-Divers	4 (0,7)
D-Médicaments dermatologiques	2 (0,3)
P-Antiparasitaires, insecticides	1 (0,2)
S-Organes sensoriels	1 (0,2)
TOTAL	610 (100%)

Antidépresseurs

Principaux domaines d'utilisation

- AMM
 - Dépression
 - Troubles anxieux et TOC (IRS)
- Hors AMM
 - Agitation et agressivité
 - Récupération post-AVC



Risques et précautions particulières

- Risque suicidaire
- Prise poids, effets anticholinergiques, risque cardiaque des imipraminiques
- Quelques interactions notamment avec les substances sérotoninergiques
- Doses et durées adéquates

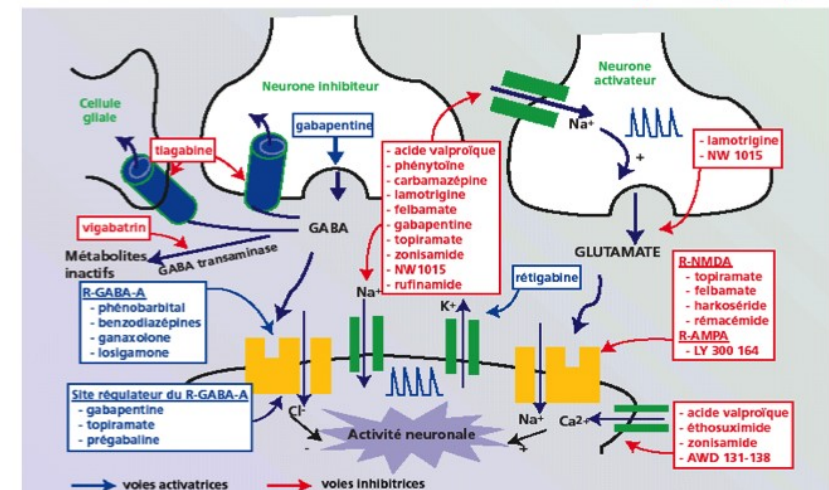
Antiépileptiques et régulateurs humeur

- Nombreux médicaments
- Diversité des mécanismes d'action
- Principaux domaines d'utilisation
 - AMM : épilepsie, douleurs, troubles humeur
 - Hors AMM : agitation, agressivité, irritabilité
- Risque médicamenteux
 - Troubles neurologiques ou comportementaux
 - Nombreux EI : cutanés, hématologiques, hépatique...
 - Interactions médicamenteuses : induction ou inhibition enzymatique

Anti-épileptiques

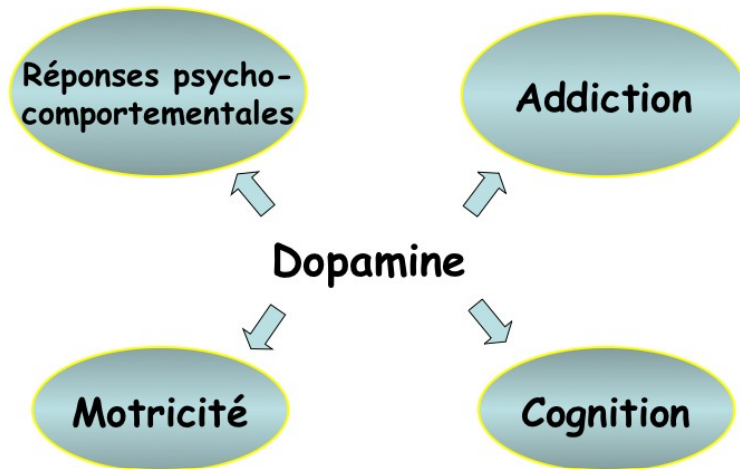
- Anti-épileptiques
- Anti-migraineux
- Anti-douleur
- Régulateurs de l'humeur

« Anti-excitabilité »

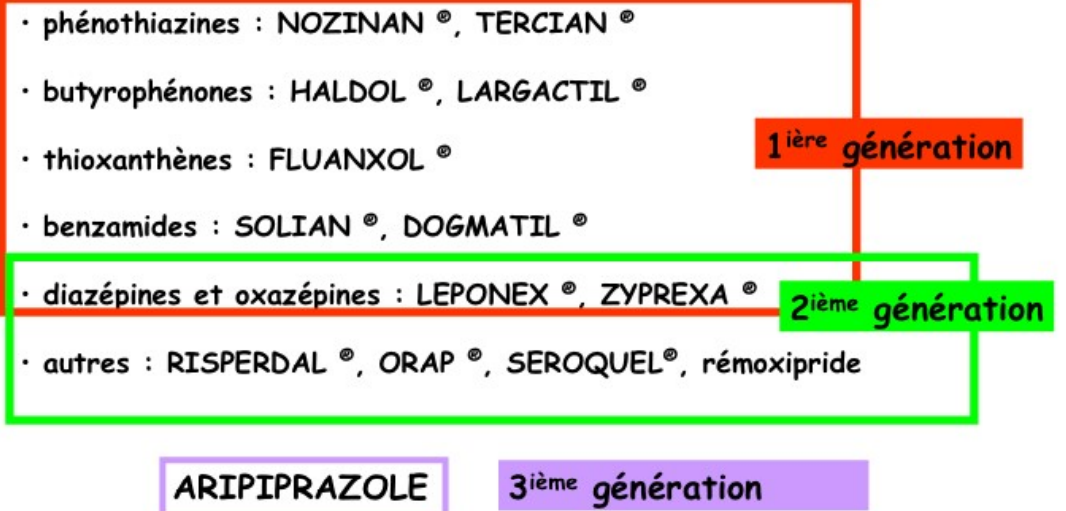


Antipsychotiques

Effets antagonistes dopaminergiques



Une classe pharmacologique très hétérogène



• Indications qui restent discutées

- Crise d'agitation aiguë (loxapine injectable)
- Anxiété, troubles compulsifs ?

• Une sécurité d'usage discutable

- Syndrome malin des neuroleptiques + fréquent chez les patients avec séquelles TC
- Nombreux EI « usuels » : syndromes parkinsoniens et troubles métaboliques...
- Interaction avec les processus de récupération, aggravation des troubles cognitifs
- Traitements qui devraient rester ponctuels +++

EI des antipsychotiques « atypiques »

	No. of Studies	Placebo		Atypical Antipsychotic Drugs		Pooled OR (95% CI)
		No. of Adverse Events	Sample Size	No. of Adverse Events	Sample Size	
Increased appetite or weight						
Aripiprazole	4	8	686	35	701	4.20 (1.88-10.56)
Olanzapine	11	103	819	382	818	11.90 (8.22-15.74)
Quetiapine	13	90	1846	279	2887	2.70 (2.07-3.58)
Risperidone	4	5	197	24	237	3.80 (1.35-13.09)
Ziprasidone	2	2	113	5	251	1.20 (0.19-13.59)
Diabetes						
Olanzapine	1	1	377	5	370	5.14 (0.57-244.28)
Quetiapine	6	11	1073	32	1753	1.50 (0.71-3.28)
Sedation						
Aripiprazole	7	73	810	160	820	3.00 (2.15-4.32)
Olanzapine	14	127	904	279	901	3.00 (2.29-3.82)
Quetiapine	18	373	2285	1668	3531	5.50 (4.78-6.43)
Risperidone	8	25	290	54	336	2.40 (1.39-4.34)
Ziprasidone	5	21	212	95	392	3.90 (2.15-7.44)
Fatigue						
Aripiprazole	4	31	686	82	701	2.90 (1.83-4.55)
Olanzapine	7	43	737	80	720	2.10 (1.37-3.12)
Quetiapine	13	74	2010	289	3072	2.90 (2.20-3.97)
Risperidone	4	9	233	9	274	0.80 (0.28-2.41)
Ziprasidone	2	0	69	8	111	Undefined (1.59-undefined) ^a
Akathisia						
Aripiprazole	5	24	769	190	779	11.80 (7.40-19.61)
Olanzapine	1	7	25	9	23	2.00 (0.50-8.92)
Quetiapine	4	5	488	10	632	1.90 (0.38-5.07)
Risperidone	1	0	18	1	19	Undefined (0.02-undefined) ^a
Ziprasidone	3	9	161	36	321	2.10 (0.95-5.15)
Extrapyramidal symptoms						
Aripiprazole	5	43	605	99	610	2.80 (1.83-4.19)
Olanzapine	3	18	65	17	71	0.90 (0.25-2.97)
Quetiapine	7	35	1100	87	1466	2.60 (1.72-4.06)
Risperidone	1	1	10	0	15	0 (0-26)
Ziprasidone	3	6	161	28	321	3.10 (1.15-10.62)

Abbreviation: OR, odds ratio.

^a Undefined indicates values that were in calculable because the number of events was zero in 1 of the 2 study groups.



Benzodiazépines

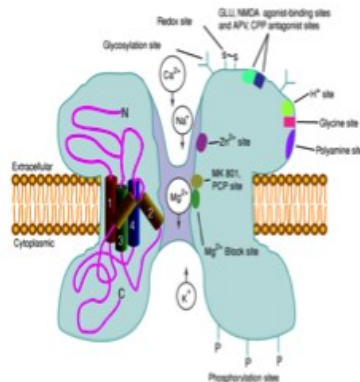
Classe de médicaments dont la propriété principale est de diminuer les symptômes psychiques et physiques de l'anxiété.

Plusieurs cadres nosologiques :

- Anxiété généralisée et attaque de panique
- Troubles phobiques et troubles obsessionnel-compulsifs
- État de stress post-traumatique

Agonistes des récepteurs GABA-A

- Anxiolytiques
- Hypnotiques
- Myorelaxant
- Anticonvulsivant
- Amnésiant...



• BZD anxiolytiques

- Oxazépam : Séresta[®]
- Alprazolam : Xanax[®]
- Lorazépam : Témesta[®]
- Bromazépam : Lexomil[®]
- Diazépam : Valium[®]
- Clorazépate dipotassique : Tranxéne[®]
- Prazépam : Lysanxia[®] ...



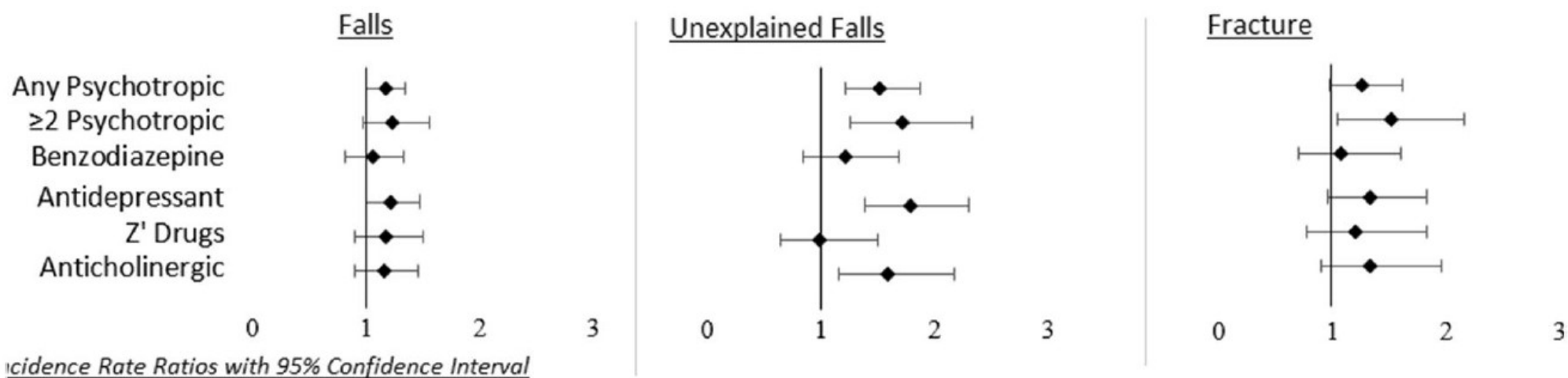
• BZD hypnotiques

- T_{1/2} longue : nitrazépam (Mogadon[®]), Estazolam (Nuctalon[®]), Flunitrazépam (Rohypnol[®])
- T_{1/2} intermédiaire : loprazolam (Havlane[®]), témazépam (Normison[®])
- T_{1/2} courte = retirées du marché
- Molécules apparentées = zolpidem (Stilnox[®]), zopiclone (Imovane[®])

- Prescription discutée dans cadre agitation ou agressivité (peu de données)
- Intérêt plus important si coexistence de manifestations anxieuses
- Traitement de courte durée (apparition rapide d'une dépendance)
- Autres problèmes à considérer
 - Risque éventuel de dépression respiratoire
 - Possibilité d'effets paradoxaux (agitation)
 - Développement de troubles de la mémoire et d'autres troubles cognitifs

Psychotropes : chutes et fractures

Suivi à 8 ans	Total sample n= 2809	Antidepressants n= 201	Benzodiazepines n= 146	'Z' drugs n= 109	Anticholinergic n= 129
Mean age, years (95% CI)	72.9 (72.7–73.1)	73.4 (72.5–74.2)	74.2 (73.2–75.3)	74.1 (72.8–75.4)	73.5 (72.4–74.6)
Age bands					
65–75 years, n (%)	1,810 (64)	121 (60)	75 (51)	65 (60)	80 (62)
75–85 years, n (%)	848 (30)	69 (34)	62 (42)	31 (28)	41 (32)
≥ 85 years, n (%)	151 (5)	11 (5)	9 (6)	13 (12)	8 (5)
Female sex, n (%)	1475 (53)*	125 (62)*	101 (69)**	72 (66)*	75 (58)



Rôle délétère des médicaments présentant des effets anticholinergiques

Impact de la charge anticholinergique

Table 2 Incidence rates and hazard ratios for the incidence of Dementia/Alzheimer's disease

Measure	Events	Person-time (years)	Crude IR (per 1,000 PY)	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)
Overall	819	41,437	19.77	
Anticholinergic polypharmacy				
No ACH exposure	474	31,249	15.17	Reference
1 ACH meds	253	8290	30.52	1.64 (1.39—1.93)
2 ACH meds	69	1515	45.54	2.17 (1.67—2.83)
3 ACH meds	17	305	55.74	2.59 (1.54—4.36)
≥ 4 ACH meds	6	78	76.92	2.59 (1.06—6.32)
Cumulative Anticholinergic Exposure				
Low	386	22,246	17.35	Reference
Moderate	202	10,688	18.90	1.05 (0.88—1.25)
High	108	4424	24.41	1.17 (0.93—1.48)
Very High	123	4079	30.15	1.32 (1.04—1.68)

IR Incidence rate, PY Person years

Table 3 Incidence rates and hazard ratios for mortality

Measure	Events	Person-time (years)	Crude IR (per 1,000 PY)	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)
Overall	1129	42,887	26.33	
Anticholinergic polypharmacy				
No ACH exposure	623	32,133	19.39	Reference
1 ACH meds	321	8680	36.98	1.42 (1.2—1.6)
2 ACH meds	131	1638	79.98	2.64 (2.1—3.3)
3 ACH meds	40	347	115.27	3.75 (2.6—5.4)
≥ 4 ACH meds	14	88	159.09	3.36 (1.8—6.4)
Cumulative Anticholinergic Exposure				
Low	494	22,752	21.70	Reference
Moderate	279	11,051	25.20	1.21 (1.01—1.41)
High	162	4655	34.80	1.51 (1.25—1.83)
Very High	194	4429	43.80	2.11 (1.76—2.52)

IR Incidence rate, PY Person years

Nécessité d'évaluer la charge atropinique / anticholinergique des traitements

En conclusion

- Le recours aux psychotropes ne doit pas être systématique
- Prescriptions basées sur les recommandations disponibles
- Prescriptions hors AMM argumentées, expliquées, tracées
- Tenir compte des problèmes intercurrents :
 - Sensibilité et variabilité de la réponse pharmacologique (lésions, âge...)
 - Risques d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses
- Prescription à petite dose, progressive et de durée réduite
- Faire accepter et mettre en place la dé-prescription...