



HAL
open science

Place des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge de la démence chez les patients âgés, hébergés en soins de longue durée : étude observationnelle rétrospective réalisée au sein de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Canada

Alice Girard

► **To cite this version:**

Alice Girard. Place des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge de la démence chez les patients âgés, hébergés en soins de longue durée : étude observationnelle rétrospective réalisée au sein de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Canada. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01104360

HAL Id: dumas-01104360

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01104360>

Submitted on 16 Jan 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2014

N°

Place des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge de la démence chez les patients âgés, hébergés en soins de longue durée
Étude observationnelle rétrospective réalisée au sein de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Canada

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

Madame Alice GIRARD
Née le 19 avril 1987 à Mayence (Allemagne)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE*
Le vendredi 03 octobre 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean CALOP

Membres :

Monsieur le Docteur Raphaël GONON-DEMOULIAN
Monsieur le Professeur Jean CALOP, directeur de thèse
Mademoiselle le Docteur Prudence GIBERT
Mademoiselle le Docteur Sabine DREVET

**La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Christophe RIBUOT
Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DPT*	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	D5	THEREX-TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELADI-CORSAT	Elise	D5	HP2 - INSERM U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM - UMR 5063 UJF CNRS
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON- MARJOLLET	Anne	D5	HP2 - INSERM U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM - UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	IAB
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM - UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX - TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU

*D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »
D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases Immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Mise à jour le 1 juillet 2014

PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	D5	SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA - INSERM U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGEM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	D1	I.B.S UMR 5075 CNRS
ATER	FALLECKER	Catherine	D5	HP2- INSERM U1042
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2- INSERM U1042
AHU	FILIOL (VAN NOOLEN)	Laetitia	D1	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
AHU	GARNAUD	Cécile	D4	THEREX, TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaële	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
ATER	GRAS	Emmanuelle	D5	-
Professeure Émérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	HDNINGER- FAVIER	Isabelle	D1	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	THEREX -TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	iRTSV UMR 5249 CEACNRSUJF
ATER	LEHMANN	Sylvia	D1	-
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
PU	MARTIN	Donald	D1	SyNaBi-TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A

*D1 : Département « Mécanisme Biologique des Maladies et des Traitements (DMBMT) »
D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Mise à jour le 1 juillet 2014

MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2- INSERM U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	IAB-CR INSERM / UJF U823
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROULLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

AGIM : Age – Imagerie – Modélisation

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

IAB : Institut Albert Bonniot

IBS : Institut de Biologie Structurale

CEA : Centre Energie Atomique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogénèse

EAM : équipe d'accueil mixte

EMBL : European Molecular Biology Laboratory

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot,

IBS : Institut de Biologie Structurale

IRTSV : Institut de Recherches en Technologies et Sciences pour le Vivant

JR : Jean Rogot

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

SIS : Santé-Individu-Société

SMUR : Service mobile d'urgence et de réanimation

SNM-Bi : Systèmes Nanobiotechnologiques, Biomimétiques et Biotecnologies

THEMAS : Epidémiologie et méthodologie de la recherche clinique

THEREX : Thérapeutique Recombinante Expérimentale

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

*D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

Mise à jour le 1juillet 2014

REMERCIEMENTS

La réalisation de cette thèse n'aurait pas été rendue possible sans le soutien académique, moral et amical de certaines personnes auxquelles je désirerais ici témoigner ma gratitude.

Je tiens tout d'abord à remercier mon président de jury, Pr. Jean Calop qui, pour sa patience, a su me guider, me motiver dans des moments clés de la rédaction de ce travail. Merci également au Docteur Raphaël Gonon-Demoulian pour avoir orienté mes recherches, même si nos rencontres furent brèves, elles ont été constructives. Une pensée toute particulière va aux Docteurs Sabine Drevet et Prudence Gibert pour leur support et leur participation à cette thèse.

Mes remerciements vont également à Suzanne Gilbert, ma tutrice de recherche à Montréal, pour m'avoir encouragée dans toutes mes démarches, pour m'avoir conseillée dans les moments clés de cette recherche, et pour m'avoir donné l'occasion de conclure cette étude de la plus belle des manières. Je voudrais également remercier toute l'équipe de la pharmacie de l'institut de gériatrie, pharmaciennes et techniciennes, pour avoir pris de leur temps afin de m'expliquer le fonctionnement de l'institut dans les moindres détails. Cette recherche n'aurait sans doute pas été menée aussi bien sans leur investissement et leur générosité.

Mes pensées vont également à mes amies (Lo, Fan, Estelle), à toute ma famille, mes sœurs, Maman pour m'avoir sans cesse répété de soutenir cette thèse, Papa pour avoir « enfoncé le clou ». Je ne serai certainement pas ici sans votre aide, vos encouragements et votre indéfectible amour.

Je voudrais enfin te remercier toi, mon Nico, puisque ton écoute et ton soutien me furent plus que précieux dans les jours difficiles autant que dans les moments décisifs et ce jusqu'à la toute dernière seconde.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX	9
TABLE DES ABRÉVIATIONS	10
INTRODUCTION	12
PREMIÈRE PARTIE : CONTEXTE	14
I. HISTORIQUE	15
II. LES DIFFÉRENTES CLASSES D’ANTIPSYCHOTIQUES	16
II.1. <i>Définition</i>	16
II.2. <i>Classification</i>	20
II.3. <i>Olanzapine</i>	22
II.4. <i>Quétiapine</i>	24
II.5. <i>Risperidone</i>	26
II.6. <i>Clozapine</i>	28
II.7. <i>Halopéridol</i>	30
III. PERSONNES ÂGÉES ET PSYCHOTROPES	31
IV. LA DÉMENCE	33
IV.1. <i>Les différents types de démence</i>	35
IV.2. <i>Démence et institution</i>	40
IV.3. <i>Les unités de soins de longue durée (USLD)</i>	43
IV.4. <i>Démence vs confusion</i>	44
V. LA PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DU PATIENT ÂGÉ INSTITUTIONNALISÉ.....	45
V.1. <i>La situation actuelle</i>	45
V.2. <i>Les outils</i>	47
DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE OBSERVATIONNELLE RÉTROSPECTIVE : LA SITUATION QUÉBÉCOISE	50
I. CONTEXTE	51
II. OBJECTIFS DE L’ÉTUDE	52
III. MÉTHODOLOGIE	53
IV. GÉNÉRALITÉS SUR L’ÉTUDE	55
IV.1. <i>Critères d’inclusions à l’étude</i>	55
IV.2. <i>Données démographiques</i>	57
TROISIÈME PARTIE : RÉSULTATS	59
I. GÉNÉRALITÉS SUR LE TRAITEMENT ANTIPSYCHOTIQUE	60
II. INDICATIONS DE PRESCRIPTION.....	61
III. ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES	62
IV. CO-MÉDICATION	64
IV.1. <i>Benzodiazépines</i>	64
IV.2. <i>Antiparkinsoniens</i>	65
IV.3. <i>Inhibiteurs de l’acétylcholinestérase et inhibiteurs des récepteurs NMDA</i>	67
IV.4. <i>Antipsychotiques typiques</i>	69
IV.5. <i>Co-analgésiques</i>	69
IV.6. <i>Antidépresseurs</i>	70

IV.7. Anticonvulsivants	72
IV.8. Hypolipémiants, antidiabétiques oraux	73
V. RÉÉVALUATION DU TRAITEMENT	74
VI. ÉVALUATION GLOBALE DES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES	76
VII. SUIVI DU STADE MENTAL DU PATIENT	77
VIII. MESURES NON PHARMACOLOGIQUES ET AUTRES SUIVIS	79
VIII.1. Mesures non pharmacologiques	80
VIII.2. Grille d'évaluation comportementale	80
IX. ÉVOLUTION DU TRAITEMENT	81
QUATRIÈME PARTIE : DISCUSSION	83
I. REVUE DES DERNIÈRES ÉTUDES	84
II. GÉNÉRALITÉS SUR L'ÉTUDE QUÉBÉCOISE	85
III. ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES	87
IV. CO-MÉDICATION	88
V. RECOMMANDATIONS	88
V.1. A court terme	88
V.2. A long terme	91
VI. UN POINT SUR LES RECHERCHES EN COURS	91
CONCLUSION	93
BIBLIOGRAPHIE - WEBOGRAPHIE	95
ANNEXES.....	102

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: JEAN DELAY (À G.) ET PIERRE DENIKER (À DR.).....	15
FIGURE 2: AFFINITÉ <i>IN VITRO</i> DES MOLÉCULES POUR LES RÉCEPTEURS MUSCARINIQUES.....	19
FIGURE 3: MÉCANISME D'ACTION GLOBAL D'UN ANTIPSYCHOTIQUE: LA VOIE DOPAMINERGIQUE	20
FIGURE 4: STRUCTURE CHIMIQUE DE L'OLANZAPINE	23
FIGURE 5: STRUCTURE CHIMIQUE DE LA QUÉTIAPINE.....	24
FIGURE 6: STRUCTURE CHIMIQUE DE LA RISPÉRIDONE	27
FIGURE 7: INCIDENCE DES SYMPTÔMES EXTRAPYRAMIDAUX SELON LA DOSE DE RISPÉRIDONE VS PLACEBO	28
FIGURE 8: STRUCTURE CHIMIQUE DE LA CLOZAPINE	29
FIGURE 9: STRUCTURE CHIMIQUE DE L'HALOPÉRIDOL.....	30
FIGURE 10: CLAUDE GALIEN.....	33
FIGURE 11: ALOÏS ALZHEIMER (À G.) ET ÉMIL KRAEPELIN (À DR.).....	34
FIGURE 12: ORGANIGRAMME DÉCISIONNEL.....	58
FIGURE 13: RÉPARTITION DES PATIENTS À L'ADMISSION	60
FIGURE 14: RÉPARTITION DES VARIATIONS DU POIDS DES PATIENTS	63
FIGURE 15: RÉPARTITION DES PATIENTS RECEVANT UNE BENZODIAZÉPINE RÉGULIÈRE OU AU BESOIN (À GAUCHE) ET RÉPARTITION, PAR MOLÉCULE D'APA DES PATIENTS RECEVANT UNE BENZODIAZÉPINE (À DROITE)	65
FIGURE 16: RÉPARTITION DES PATIENTS SOUS APA RECEVANT UN OU PLUSIEURS ANTIPARKINSONIENS (À GAUCHE) ET RÉPARTITION PAR MOLÉCULE D'APA DES PATIENTS RECEVANT UN OU PLUSIEURS ANTIPARKINSONIENS (À DROITE).....	66
FIGURE 17: RÉPARTITION DES PATIENTS RECEVANT UN INHIBITEUR DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE ET/OU UN INHIBITEUR DES RÉCEPTEURS NMDA (À GAUCHE) ET RÉPARTITION, PAR MOLÉCULE APA, DES PATIENTS RECEVANT UN INHIBITEUR DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE ET/OU UN INHIBITEUR DES RÉCEPTEURS NMDA (À DROITE)	68
FIGURE 18: RÉPARTITION DES PATIENTS RECEVANT UN CO-ANALGÉSIQUE (À DROITE) ET RÉPARTITION, PAR MOLÉCULE D'APA, DE CES MÊMES PATIENTS (À DROITE)	70
FIGURE 19: RÉPARTITION DES PATIENTS RECEVANT OU AYANT REÇU UN OU PLUSIEURS ANTIDÉPRESSEURS DURANT LEUR HÉBERGEMENT (À G.) ET RÉPARTITION, PAR MOLÉCULES D'APA, DE CES MÊMES PATIENTS (À DR.)	71
FIGURE 20: RÉPARTITION DES PATIENTS RECEVANT UN OU PLUSIEURS ANTICONVULSIVANTS (À G.) ET RÉPARTITION, PAR MOLÉCULE D'APA, DE CES MÊMES PATIENTS (À DR.)	73
FIGURE 21: RÉPARTITION DES PATIENTS RECEVANT UN OU PLUSIEURS HYPOLIPÉMIANTS (HPL) ET/OU UN OU PLUSIEURS ANTIDIABÉTIQUES ORAUX (ADO)	74
FIGURE 22: RÉPARTITION DES RÉÉVALUATIONS DU TRAITEMENT ANTIPSYCHOTIQUE	75
FIGURE 23: SUIVI DE L'ÉVALUATION DES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES SUR 2009-2010	76
FIGURE 24: RÉPARTITION DES SCORES DE MMSE	78
FIGURE 25: RÉPARTITION DES GRILLES D'ÉVALUATION COMPORTEMENTALE	81
FIGURE 26: ÉVOLUTION DU TRAITEMENT POUR 102 PATIENTS	82

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : QUELQUES MOLÉCULES ET LEUR NOM COMMERCIAL	17
TABLEAU 2 : AFFINITÉ DES ANTIPSYCHOTIQUES SUR LES DIFFÉRENTS RÉCEPTEURS	18
TABLEAU 3 : SYMPTOMATOLOGIE DES DIFFÉRENTES FORMES DE DLFT	37
TABLEAU 4: CARACTÉRISTIQUES DES FORMES SPORADIQUES DE LA MCJ	38
TABLEAU 5 : ÉVOLUTION DES SPCD EN FONCTION DE LA DÉMENCE	41
TABLEAU 6 : PRINCIPALES DIFFÉRENCES ENTRE DÉMENCE ET CONFUSION	44
TABLEAU 7 : DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES DES DEUX COHORTES	57
TABLEAU 8 : DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES DU NOUVEL ÉCHANTILLON	58
TABLEAU 9 : RÉPARTITION DES MOLÉCULES APA	60
TABLEAU 10 : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES INDICATIONS POUR LESQUELLES UN APA A ÉTÉ PRESCRIT	61
TABLEAU 11 : DÉTAIL DES MOLÉCULES DE PREMIÈRE ET DE DEUXIÈME INTENTION	82

TABLE DES ABRÉVIATIONS

ACOVE	<i>Assessing Care Of Vulnerable Elders</i>
AIT	Accident Ischémique Transitoire
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APA	Anti Psychotique Atypique
APP	<i>Amyloid Precursor Protein</i>
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CHSLD	Centre Hospitalier de Soins de Longue Durée
DCI	Dénomination Commune Internationale
DLFT	Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale
DNF	Dégénérescence NeuroFibrillaire
DSM	Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux
DV	Démence Vasculaire
EHPAD	Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
EMA	Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
IPET	<i>Inappropriate Prescribing in the Elderly Tool</i>

LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MAI	<i>Medication Appropriateness Index</i>
MCJ	Maladie de Creutzfeld-Jakob
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
NFS	Numération Formule Sanguine
PS	Plaque Sénile
SLD	Soins de Longue Durée
TCP	Troubles du comportement perturbateurs
USLD	Unité de Soins de Longue Durée

INTRODUCTION

Le vieillissement d'une population s'accompagne irrémédiablement de la progression des maladies liées à l'âge, comme la maladie d'Alzheimer ainsi que d'autres types de démence. En France, bien que 80% des personnes âgées vivent à domicile selon un « vieillissement réussi », c'est-à-dire une fin de vie en autonomie, les 20% restant représentent une composante importante de notre société. Ce sont donc plus de 669 000 personnes âgées qui sont accueillies en institution (hébergements temporaires exclus) chaque année en France. [1]

Une étude américaine prospective menée durant 12 ans [2] s'est penchée sur les facteurs prédictifs d'une institutionnalisation chez des personnes âgées de plus de 65 ans : la démence apparaît comme le facteur de risque le plus important. En effet, les démences se caractérisent notamment par l'installation progressive et inéluctable d'une dépendance conduisant dans la majorité des cas au placement du patient en institution.

L'apparition de symptômes psychologiques et comportementaux (comme l'agitation ou l'agressivité), suite à l'institutionnalisation du patient, sont souvent corrélées à l'institutionnalisation en elle-même, à la souffrance du patient ainsi qu'à celle de son entourage. Ces troubles du comportement perturbateurs (TCP) sont très fréquents au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer et touchent 80% des patients. Ils sont également à l'origine d'une part importante des prescriptions de neuroleptiques. Ainsi, les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer sont six fois plus exposés aux neuroleptiques, avec un taux de prescription chronique de neuroleptiques de 18% en France. [3] [4] [5]

La classe des antipsychotiques comprend :

- Les antipsychotiques conventionnels dits de première génération. Le chef de file de cette classe (la chlorpromazine) est utilisé depuis 1952. [6] [7]

- Les Anti Psychotiques Atypiques (APA) dits de deuxième génération et introduits sur le marché au début des années 1990. [6] [7]

La différence majeure entre les deux classes repose sur leur affinité aux récepteurs centraux (D₂ notamment), qui donne une meilleure efficacité des APA sur les symptômes négatifs (repli, isolement, social), tout en présentant moins d'effets indésirables neurologiques.

Leurs bénéfices, tant sur les symptômes positifs que négatifs, associés à moins d'effets indésirables ont rapidement permis aux APA d'être de plus en plus prescrits sans que, pour autant, les DCI n'aient explicitement obtenu l'AMM pour l'indication « troubles du comportement dans les démences ».

C'est dans ce contexte que s'inscrit cette étude observationnelle rétrospective québécoise de cette classe « atypique » de médicaments nous permettant de répondre à la question suivante : quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge de la démence chez les personnes âgées placées en soins de longue durée ?

Pour tenter de répondre à cette question, une étude observationnelle rétrospective a été réalisée dans un institut québécois spécialisé en gériatrie où les dossiers de 224 patients ont été analysés. La situation française sera également abordée.

PREMIÈRE PARTIE : CONTEXTE

I. Historique

C'est un chirurgien militaire (Henri Laborit) qui étudia en 1950 les effets d'une molécule, la chlorpromazine (classe des phénothiazines), initialement utilisée à des fins anesthésiantes. Ses observations à propos de l'état d'indifférence que cette molécule conférait à ses consommateurs le conduisirent à la proposer à ses confrères psychiatres.

Il faudra cependant attendre 1952, pour que cette molécule soit introduite quotidiennement dans le traitement de patients psychotiques par J. Delay et P. Deniker (voir figure 1 ci-dessous). [8]

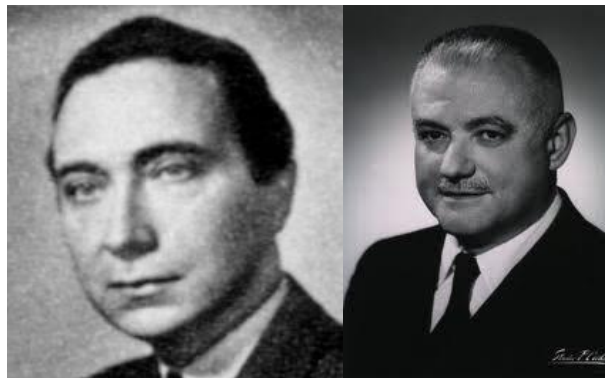


Figure 1: Jean Delay (à g.) et Pierre Deniker (à dr.)

Les résultats obtenus marquent une révolution dans la prise en charge de ces patients. Outre l'effet sédatif déjà obtenu avec d'autres produits comme les barbituriques ou les antihistaminiques, la chlorpromazine induit des effets antipsychotiques tels que la diminution des hallucinations, des productions délirantes, du repli autistique et de la confusion en même temps qu'elle atténue l'angoisse. Le terme de neuroleptique est alors créé afin de rendre compte des effets psychiques et neurologiques prépondérants constatés.

Les antipsychotiques atypiques ont fait leur apparition sur le marché dès le début des années 1990. Initialement, ces médicaments étaient prescrits pour la schizophrénie et pour les troubles bipolaires, mais le peu d'effets indésirables majeurs (par rapport aux

antipsychotiques typiques) et les bénéfiques sur les symptômes positifs et négatifs, leur ont permis d'être rapidement prescrits en vue de traiter d'autres conditions comme les symptômes psychotiques, les troubles du comportement, l'anxiété et l'agressivité. [9]

Cependant, les études ne sont pas aussi enthousiastes. En effet, en Amérique du Nord, la *Food and Drug Administration* (FDA) a rapidement publié un avertissement sur l'utilisation des antipsychotiques atypiques. Cette utilisation s'avérerait associée notamment à une augmentation du risque de diabète et à d'autres pathologies liées à l'obésité. L'incidence de diabète de type II avec les antipsychotiques atypiques serait même supérieure à celle rapportée avec les antipsychotiques de première génération. [10]

De plus, Radio-Canada (radiodiffuseur public canadien) a révélé en 2007 que les prescriptions d'antipsychotiques atypiques pour les personnes âgées continuaient d'augmenter au Québec, comme dans cinq autres provinces canadiennes, bien que Santé Canada (ministère fédéral canadien de la santé) ait suggéré de limiter ces prescriptions.

II. Les différentes classes d'antipsychotiques

II.1. Définition

II.1.1. Généralités

La définition classique des neuroleptiques est celle donnée par Delay et Deniker en 1957. Ils proposèrent le terme de « neuroleptique » pour qualifier la chlorpromazine. Les neuroleptiques (du grec *neuron*, nerf et *leptos*, qui affaiblit) de Delay et Deniker remplissent cinq critères :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice
- Diminution de l'agressivité et de l'agitation
- Réduction des psychoses
- Production d'effets neurologiques et végétatifs
- Action sous-corticale dominante

Un aspect « ponctuel » est défini, venant du fait que l'effet neurologique ne dure que le temps du traitement et disparaissait à l'arrêt. Aujourd'hui, ce terme de neuroleptique est de moins en moins utilisé car les nouvelles molécules présentent moins d'effets neurologiques indésirables.

Le terme d'antipsychotique, quant à lui, est apparu au début des années 1960 et son utilisation courante fut controversée principalement du fait que le traitement semblait symptomatologique plutôt qu'étiologique.

L'atypicité est conférée aux molécules dont les effets extrapyramidaux (type hypertonie, tremblements) sont moindres par rapport aux premières molécules antipsychotiques utilisées (les antipsychotiques typiques ou de première génération).

Le tableau¹ ci-dessous énumère quelques antipsychotiques atypiques DCI et leur nom commercial en France :

APA/APT (DCI)	Nom commercial
Aripiprazole	Abilify®
Amisulpride	Solian®
Olanzapine	Zyprexa®
Clozapine	Leponex®
Rispéridone	Risperdal®
Quétiapine	Xeroquel®
Halopéridol	Haldol®

TABLEAU 1 : QUELQUES MOLECULES ET LEUR NOM COMMERCIAL

¹ Liste non exhaustive

Leur efficacité repose sur une liaison à différents récepteurs avec plus ou moins d'affinité, comme le montre le tableau 2 [10] ci-dessous :

Récepteur	APT	APA			
	Halopéridol	Olanzapine	Clozapine	Risperidone	Quétiapine
D ₁	+	++	++	+	+
D ₂	+++	++	+	+++	+
D ₃	+++	++	+	+++	+
D ₄	+++	++	++	+++	-
5-HT _{1A}	-	-	+	+	+
5-HT _{2A}	++	+++	++	+++	+
5-HT _{2C}	-	++	++	++	-
α ₁	+++	++	+++	+++	+++
H ₁	+	+++	+++	++	++
M ₁	-	+++	+++	-	-

TABLEAU 2 : AFFINITE DES ANTIPSYCHOTIQUES SUR LES DIFFERENTS RECEPTEURS

Légende :

- : absence d'affinité ($KD > 1000 \text{ nM}$);

+ : faible affinité ($KD > 100 \text{ nM}$);

++ : affinité moyenne ($KD > 10 \text{ nM}$);

+++ : forte affinité ($KD < 10 \text{ nM}$)

Avec KD = constante de dissociation

L'affinité aux récepteurs muscariniques (M₁, notamment) provoque des effets anti cholinergiques répartis de la façon suivante : [11]

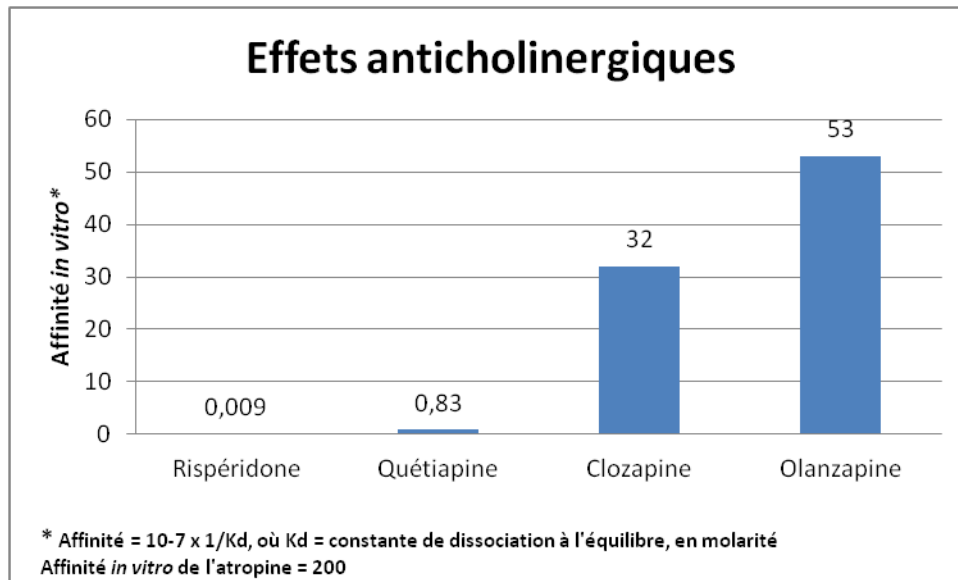


Figure 2: Affinité *in vitro* des molécules pour les récepteurs muscariniques

Les effets anticholinergiques se manifestent surtout par la vision brouillée, la bouche sèche, de la rétention urinaire, de la constipation, de la tachycardie et/ou de la confusion.

Les différentes études sur les effets anticholinergiques montrent :

- Une augmentation significative des effets anticholinergiques périphériques avec de l'olanzapine à 15mg/jour (Street et al. 2000, étude randomisée ; olanzapine = 26% vs 6,4% sous placebo)
- Une augmentation de l'utilisation de laxatifs avec olanzapine comparativement à rispéridone (Martin et al. 2003 ; 10,2% vs 1,8%)
- Une différence non significative dans l'utilisation des larmes artificielles

II.1.2. Mécanisme d'action

Même si les affinités sur les différents récepteurs sont plutôt bien maîtrisées, les mécanismes d'action des antipsychotiques sont encore mal connus. La voie la plus connue est sans aucun doute la voie dopaminergique, que l'antipsychotique améliore en bloquant le recaptage de la dopamine, augmentant ainsi sa concentration dans la synapse, ce qu'illustre la figure 3 ci-dessous.

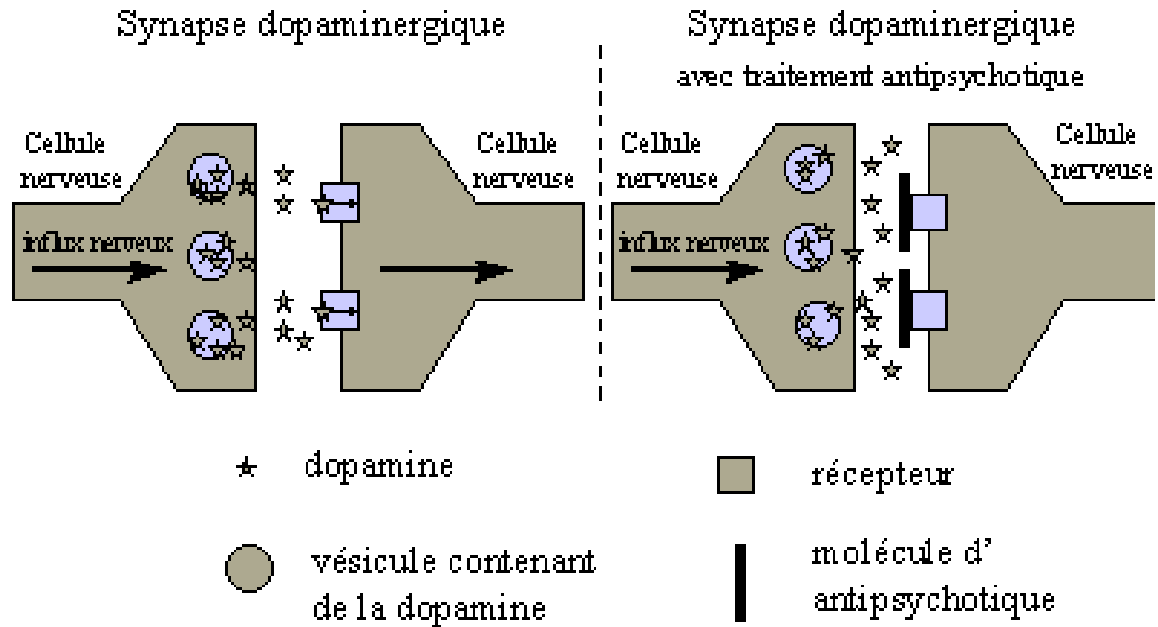


Figure 3: Mécanisme d'action global d'un antipsychotique: la voie dopaminergique

II.2. Classification

Outre la différenciation entre la première et la deuxième génération, la classification se fait également selon leur effet :

- La classification par effet chimique
- La classification par effet thérapeutique

La classification par effet chimique repose sur l'apparition de certains effets indésirables communs à plusieurs molécules antipsychotiques. Pour un bon maniement des neuroleptiques, la classification par effet thérapeutique est plus utile.

Ces deux classifications sont détaillées dans les deux prochains paragraphes.

II.2.1. Classification par effet chimique

La classification par effet chimique répertorie les antipsychotiques comme suit :

- Les phénothiazines : chlorpromazine, levomépromazine, fluphénazine
- Les butyrophénones : halopéridol
- Les thioxanthènes : flupenthixol, clopenthixol
- Les benzamides : sulpiride, amisulpride, tiapride
- Les benzisoxazoles : rispéridone
- Les dibenzo-, oxa-, thia-, diazépines : olanzapine, clozapine, quétiapine

II.2.2. Classification par effet thérapeutique

Ce type de classification est utilisé depuis 1963.

Il regroupe les antipsychotiques ayant une action :

- sédatif : la lévomépromazine et la cyamémazine sont également considérées comme étant des molécules mono-polaires puisqu'elles ont également un effet adrénolytique.
- incisive : l'halopéridol agit sur les symptômes délirants et/ou hallucinatoires.
- désinhibitrice : l'amisulpride est également considérée comme une molécule dite bipolaire puisqu'à de forte dose, elle présente une action incisive.

L'effet sédatif se manifeste dès le début du traitement, les autres effets se développent plus lentement.

Ces trois effets ne se manifestent pas avec la même intensité selon les principes actifs et ils varient également selon la posologie utilisée. Le choix d'un principe actif et sa posologie doivent donc se faire en fonction de la symptomatologie prédominante chez le patient.

Il existe d'autres effets, certains utiles, d'autres se rapprochant plutôt d'effets indésirables :

- Renforcement de toutes les influences hypnotiques et modification de la qualité du sommeil
- Effet antiémétique : efficacité sur les vomissements induits par l'irradiation, les opiacés ou par certains anticancéreux mais pas sur le mal des transports. Ce

mécanisme est attribué à l'inhibition des récepteurs D₂ mais aussi au blocage des récepteurs 5-HT₃

- Dépression du fonctionnement des centres thermorégulateurs
- Dépression des centres modérateurs de l'appétit avec tendance boulimique
- Action épileptogène

La recherche exposée dans la deuxième partie traite plus particulièrement de l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone, la clozapine et l'halopéridol. Ce sont donc pour ces quatre molécules que les effets indésirables, mécanismes d'action et intérêts thérapeutiques seront détaillés ci-après.

II.3. Olanzapine

II.3.1. Mécanisme d'action et structure chimique

Le mécanisme d'action de l'olanzapine, ou 2-méthyl-4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-10H-thiéno[2,3-b][1,5]benzodiazépine, tel qu'on l'établit aujourd'hui, est complexe du fait qu'il s'agit d'un antipsychotique atypique. [10]

Ainsi, l'olanzapine est un antagoniste efficace, non seulement du récepteur dopaminergique D₂, mais aussi des récepteurs dopaminergiques D₁ et D₄, en plus d'être un antagoniste sérotoninergique (5-HT_{2A}, 5HT_{2C}), muscarinique (M₁-M₅), adrénergique (α_1) et histaminique (H₁).

85% de l'olanzapine sont absorbés par la voie gastro-intestinale et 40% de la dose sont inactivés lors du premier passage hépatique. Les concentrations maximales de la médication sont atteintes en 6 heures et sa demi-vie est estimée à 30 heures, ce qui en fait une molécule dont la prise est suffisante sur une base d'une fois par jour.

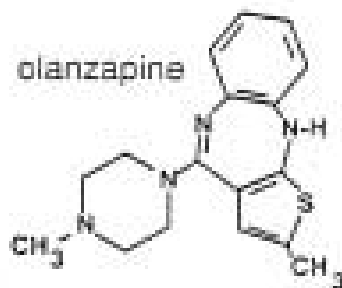


Figure 4: Structure chimique de l'olanzapine

II.3.2. Etudes cliniques

L'efficacité de l'olanzapine a été démontrée dans plusieurs études, notamment l'étude CATIE (*Clinical Antipsychotic Trial Intervention Effectiveness*). Cependant, selon cette même étude, les effets secondaires de type métabolique (gain de poids, intolérance au glucose et dyslipidémie) de l'olanzapine ont également été à l'origine de l'arrêt du traitement (*time to discontinuation*) pour beaucoup de patients inclus dans l'étude. [12]

En France et en Europe, l'Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments (EMA) a récemment attiré l'attention sur un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux et d'accidents ischémiques transitoires (AIT) chez les patients âgés déments traités par l'olanzapine [13]. Cet avertissement repose sur l'analyse d'études randomisées, contrôlées par placebo, sur l'efficacité de l'olanzapine chez des patients âgés présentant des symptômes psychotiques et des troubles du comportement dus à une démence: les études montrent un risque d'accidents vasculaires cérébraux et d'AIT trois fois plus élevé par rapport au placebo; la mortalité est aussi deux fois plus élevée chez les patients traités par l'olanzapine. La plupart des patients présentent des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (par ex.: hypertension, diabète, âge avancé). L'EMA affirme que l'olanzapine n'est pas indiquée pour le traitement des symptômes psychotiques et des troubles du comportement dus à une démence.

II.4. Quétiapine

II.4.1. Mécanisme d'action et structure chimique

La quétiapine, ou 2-[2-(4-Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanol, est un dérivé de dibenzothiazépine qui présente des propriétés pharmacologiques similaires à celles de la clozapine, tout en ayant l'avantage de ne pas causer d'agranulocytose [14]. La quétiapine est approuvée par l'ANSM depuis novembre 2011 pour le traitement de la schizophrénie (300 à 800 mg/jour), de la dépression bipolaire (300 mg/jour) [15], de la manie aiguë dans le cas du trouble bipolaire de type I, mais aussi comme traitement de maintien pour le trouble bipolaire en monothérapie ou comme traitement d'appoint (300 à 800 mg/jour). De plus, plusieurs études cliniques ont produit des résultats suggérant que la quétiapine serait efficace comme traitement adjuvant dans les épisodes dépressifs majeurs. Un effet antidépresseur a été constaté à des doses de 150 et 300 mg/jour au cours d'essais à court terme en traitement adjuvant (avec l'amitriptyline, le bupropion, le citalopram, la duloxétine, l'escitalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et la venlafaxine²) et à la dose de 50 mg/jour lors d'essais à court terme en monothérapie. Le risque d'effets indésirables augmente avec la dose.

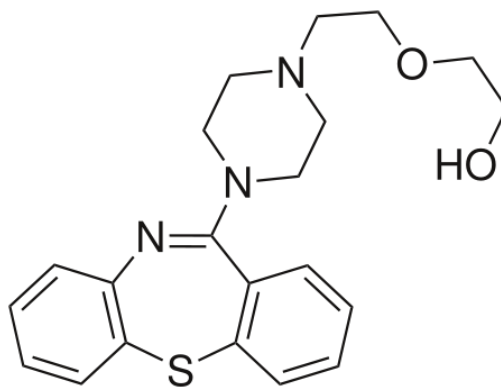


Figure 5: Structure chimique de la quétiapine

² Source : RCP Quétiapine

Quelle que soit la dose administrée, et contrairement à la rispéridone et à l'amisulpride, la quétiapine ne cause pas d'élévation significative des taux plasmatiques de prolactine. De plus, les taux élevés de prolactine notés chez des patients traités précédemment avec des antipsychotiques de première génération se normalisent lors du passage à la quétiapine [16] [17] [18].

II.4.2. Études cliniques

Une revue des études cliniques de Newcomer et Haupt [18] concernant l'usage des antipsychotiques à long terme et de leurs impacts au niveau métabolique a montré que :

- la ziprasidone et l'aripiprazole sont associés à un gain pondéral d'environ 1 kg après un an; l'amisulpride, environ 1.5 kg ;
- la quétiapine et la rispéridone, environ 2 à 3 kg;
- et enfin l'olanzapine, à un gain pondéral supérieur à 6 kg après un an.

Finalement, la quétiapine est considérée comme présentant un risque modéré quant au gain pondéral, au diabète de type II et à la dyslipidémie. [19]

Au niveau pharmacodynamique, la quétiapine est un antagoniste de plusieurs récepteurs, incluant les récepteurs 5HT_{2A}, D₂, histaminergiques H₁ et adrénergiques α_1 et α_2 et elle est un agoniste partiel des récepteurs 5HT_{1A} [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27]. Elle montre également une plus grande affinité pour les récepteurs 5HT_{2A} que pour les récepteurs D₂ [28].

De plus, elle présente une affinité négligeable pour les récepteurs muscariniques suggérant un faible risque d'effets indésirables anticholinergiques [29].

Lors d'essais cliniques randomisés contrôlés versus placebo³ sur des populations atteintes de démence, le risque d'effets indésirables cérébro-vasculaires a presque triplé avec

³ Source : ANSM, décembre 2011

certains antipsychotiques atypiques. Le mécanisme responsable de cette augmentation du risque n'est pas connu. Une augmentation du risque d'effets indésirables ne peut être exclue avec d'autres antipsychotiques ou sur d'autres populations de patients. La quétiapine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Une méta-analyse a signalé que les patients âgés atteints de psychose liée à une démence ont un plus grand risque de décès sous antipsychotiques atypiques que sous placebo [9]. Cependant, dans deux études contrôlées versus placebo d'une durée de 10 semaines portant sur l'administration de quétiapine à la même population de patients (n = 710, âge moyen : 83 ans, extrêmes : 56-99 ans), l'incidence de décès chez les patients traités par la quétiapine est de 5,5% contre 3,2% dans le groupe placebo. Les patients inclus dans ces études sont décédés pour des raisons diverses qui étaient prévisibles chez cette population. Ces données ne prouvent cependant pas qu'il existe un lien de causalité entre le traitement par la quétiapine et le décès de patients âgés atteints de démence.

II.5. Risperidone

II.5.1. Mécanisme d'action et structure chimique

La rispéridone, ou 3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]éthyl}-6,7,8,9-tétrahydro-2-méthylpyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one, appartient à la famille des dérivés du benzisoxazole.

Elle est indiquée pour le traitement de la schizophrénie, des épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires, de l'agression persistante chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer modérée à sévère, et pour le traitement de l'agression persistante chez les enfants présentant des troubles du comportement.

Sa structure chimique lui confère une affinité plus élevée pour les récepteurs 5HT₂ (action sur les symptômes négatifs) que pour les récepteurs D₂ (action sur les symptômes positifs).

Structure chimique de la rispéridone :

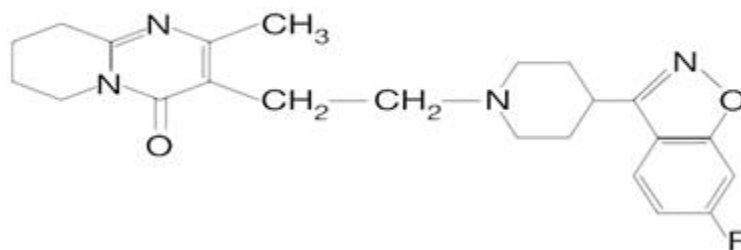


Figure 6: Structure chimique de la rispéridone

La faible affinité pour les récepteurs 5HT_{2C}, histaminiques et cholinergiques permet notamment de préserver les fonctions cognitives du patient, de lui éviter de prendre du poids tout en ayant peu d'effets sédatifs indésirables.

Le pic plasmatique survient au bout d'une heure environ et sa biodisponibilité varie de 66% à 82%. L'élimination est essentiellement urinaire.

II.5.2 Études cliniques

Des études randomisées contrôlées versus placebo indiquent également que la rispéridone, augmente le risque d'accidents vasculaires cérébraux, avec une augmentation du risque comparable à celle observée avec l'olanzapine. L'EMA n'a pas formulé d'avis à ce sujet, étant donné que la rispéridone n'est pas enregistrée selon la procédure d'enregistrement européenne. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a toutefois émis des avertissements concernant l'usage de la rispéridone chez les patients âgés déments vu les preuves d'un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux.

Les effets indésirables sont dose-dépendants (sommolence, chutes, troubles de l'équilibre, événements cérébrovasculaires).

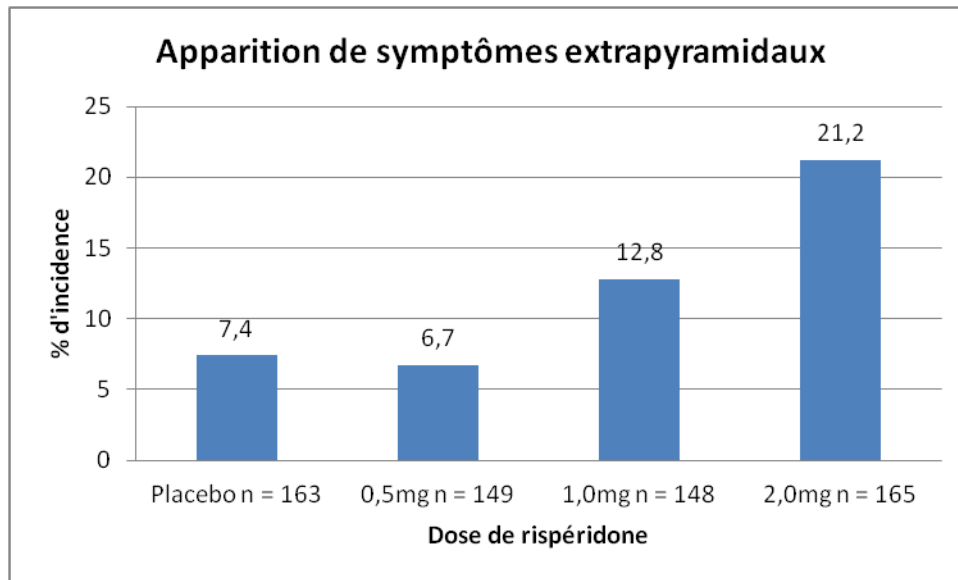


Figure 7: Incidence des symptômes extrapyramidaux selon la dose de rispéridone vs placebo

Selon la figure 6 ci-dessus, les symptômes extrapyramidaux sont sensiblement les mêmes jusqu'à 1,0 mg de rispéridone administrée. Plus généralement, les effets indésirables sont plus fréquents à des doses de 2,0 mg.

II.6. Clozapine

On sait depuis longtemps que les neuroleptiques classiques sont efficaces contre les symptômes positifs, mais au prix d'importants symptômes extrapyramidaux (SEP) et endocriniens (hyperprolactinémie) induits, respectivement aux niveaux striatal et hypophysaire. Cependant, ils n'améliorent que faiblement les symptômes déficitaires et cognitifs.

La clozapine (ou 8-chloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl) 5-hydroxy-dibenzo(1,4)-diazépine), elle, est active chez de nombreux patients réfractaires aux neuroleptiques : la notion « d'atypique » fait dans ce cas référence à sa capacité de contrôler les symptômes positifs sans provoquer de SEP ou de dyskinésies tardives. Par ailleurs, la clozapine est plus active que les neuroleptiques sur les symptômes négatifs et cognitifs, même si son efficacité vis-à-vis des symptômes négatifs et du syndrome déficitaire reste mal évaluée, et son efficacité pro cognitive (relativement modeste) controversée. Elle diminue en outre le risque de suicide.

Ses effets indésirables consistent surtout en un risque hématologique important (neutropénie, agranulocytose), en des troubles cardiovasculaires marqués et en une prise de poids majeure, facteur de risque de développement d'une hyperglycémie et d'un diabète de type II.

La clozapine est en fait la molécule qui a le plus faible taux d'occupation des récepteurs D₂, et cela même pour des posologies relativement élevées ; c'est pourquoi elle est le seul antipsychotique dépourvu de SEP dans la quasi-totalité des cas (cela ne signifie pas qu'ils sont inexistantes). Ce n'est que pour des doses très importantes (supérieures à 800 mg/jour) que l'affinité de la clozapine pour les récepteurs D₂ approche le "seuil SEP" de 80 %. Une étude a d'ailleurs montré qu'un isomère de la clozapine, qui présente une affinité D₂ accrue, perd les propriétés d'atypicité [30].

Il semble donc qu'une affinité relativement faible pour les récepteurs D₂ (avec une vitesse de dissociation rapide) soit une des clés de l'atypicité (au moins pour ce qui est des effets extrapyramidaux et endocriniens), la clozapine étant l'unique antipsychotique pour lequel cette faible affinité est maintenue pour une large fourchette posologique.

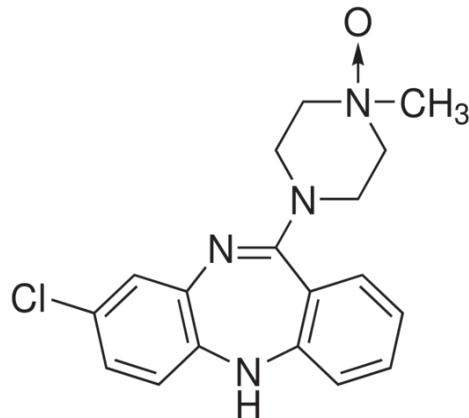


Figure 8: Structure chimique de la clozapine

La recherche du lien entre les profils pharmacologique et clinique de la clozapine a fait l'objet de multiples études depuis sa mise sur le marché, mais force est de constater que le (ou les) mécanisme(s) à l'origine de ses effets bénéfiques (symptômes positifs et déficitaires) n'est (ne sont) toujours pas connu(s).

Outre son action sur les récepteurs D₂, la clozapine présente une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D₁ et surtout D₄ ainsi que pour de nombreux récepteurs, sérotoninergiques (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), muscariniques (M₁), adrénergiques (α₁ et α₂) et histaminergique (H₁) (voir tableau 2 p17).

C'est la combinaison de ces effets multiples qui est vraisemblablement responsable de l'action unique (et jusqu'alors inégalée) de la clozapine.

II.7. Halopéridol

II.7.1. Mécanisme d'action et structure chimique

L'halopéridol, ou 4-[4-(p-chlorophényl)-4-hydroxypipéridino]-4'-fluorobutyrophénone, appartient à la famille des butyrophénones.

L'halopéridol est un puissant inhibiteur dopaminergique D₂ (via une occupation des récepteurs D₂) avec peu ou pas d'effets anticholinergiques, des effets indésirables cardiovasculaires minimes et pas de métabolites actifs. L'halopéridol n'a pas d'affinité pour le récepteur 5-HT_{2C}, ce qui signifie que la mise en jeu de l'activité constitutive de ce récepteur se ferait vraisemblablement par un mécanisme indirect encore indéterminé.

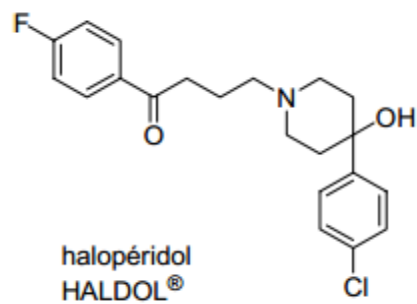


Figure 9: Structure chimique de l'halopéridol

II.7.2. Études cliniques

Selon la revue Cochrane de 2005 (incluant 5 études randomisées versus placebo), l'halopéridol n'améliore pas significativement les symptômes d'agitation (versus placebo). Il serait cependant utile pour diminuer l'agressivité mais son utilisation doit rester exceptionnelle.

III. Personnes âgées et psychotropes

La prescription de psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques, antidépresseurs pour l'essentiel) constitue un problème de santé majeur et complexe, particulièrement chez les sujets âgés. De nombreux travaux (dont le rapport de l'OPEPS en 2006) soulignent les mésusages des psychotropes et la nécessité d'actions ciblées, notamment sur la population très exposée et vulnérable des sujets âgés.

Une personne sur deux de plus de 70 ans fait usage de psychotropes en France. Ces prescriptions s'ajoutent souvent à une liste déjà longue de médicaments chez cette catégorie de patients, pouvant engendrer de nombreuses interactions médicamenteuses dont les principales sont résumées dans l'annexe 3 p106.

20% des 10 millions de personnes âgées consomment de façon chronique des hypnotiques ou anxiolytiques, alors que les risques liés à ces médicaments sont supérieurs aux bénéfices lors d'une utilisation chronique, qu'il s'agisse des troubles du sommeil ou des troubles anxieux. Il existe une sur-prescription délétère de neuroleptiques dans les troubles du comportement dits « productifs », fréquents chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée. Les psychotropes sont ainsi à l'origine d'une iatrogénie importante (chutes, confusions, sédation excessive...), iatrogénie pourtant en grande partie évitable, car plus de la moitié des traitements ne seraient pas indiqués. Les 10 principaux effets indésirables chez le sujet âgé sont référencés dans l'annexe 4 p107. Les antidépresseurs et les neuroleptiques sont à l'origine de la moitié des effets indésirables référencés dans cette liste. A l'inverse, la prescription d'antidépresseurs chez le sujet âgé réellement dépressif est souvent insuffisante en terme

de mise sous traitement, de dose ou de durée, ce qui augmente le risque suicidaire (1800 morts par an par suicide chez les plus de 75 ans en France en 2005), aggrave les troubles somatiques, augmente la consommation de soins et accroît la mortalité.

Quatre situations sont à l'origine de prescriptions de neuroleptiques⁴ :

- **Les plaintes relatives au sommeil** sont courantes, mais ne correspondent pas forcément à une insomnie, surtout chez le sujet âgé. Les insomnies avérées ne justifient de toute façon pas d'un traitement au long cours par benzodiazépines, qui ont des effets délétères. Cependant les plaintes relatives au sommeil sont source d'une forte consommation de ces médicaments.
- **La dépression**, fréquente chez le sujet âgé, est fortement liée aux affections somatiques, à l'environnement et aux événements de la vie de la personne âgée. Le traitement antidépresseur, qui devrait être associé à la prise en compte de ces éléments, n'est souvent pas prescrit, faute de diagnostic, et trop de benzodiazépines sont administrées, alors qu'elles ne sont pas efficaces pour traiter la dépression.
- **Les signes anxieux** sont également un fréquent motif de consultation du sujet âgé, cachant en réalité souvent une dépression. Dans tous les cas, les benzodiazépines ont peu de place dans la prise en charge et en particulier en utilisation prolongée. Or il existe une sur prescription de benzodiazépines à visée anxiolytique en France.
- **Les troubles du comportement** dits « productifs » survenant dans la maladie d'Alzheimer (et pathologies apparentées) comme les cris, agitation, agressivité, déambulation, conduisent à une sur-prescription de neuroleptiques, très délétère et non indiquée. Les troubles du comportement lors d'un épisode aigu de confusion constituent également une situation pourvoyeuse de prescription délétère de psychotropes chez le sujet âgé.

⁴ D'après le rapport HAS « Améliorer la Prescription des Psychotropes chez le Sujet Âgé » octobre 2007

IV. La démence

On utilise le terme de démence pour désigner une détérioration progressive du fonctionnement mental entravant l'autonomie dans la vie quotidienne, en relation avec une affection cérébrale. Cette altération peut toucher les fonctions cognitives (ou fonctions intellectuelles : mémoire, attention, langage, gnosies, praxies, raisonnement, jugement...) et les fonctions non cognitives (personnalité, affect, régulation des conduites sociales...)

Le terme de « démence » a accompli un long cheminement sémantique avant d'arriver à son acception actuelle. Il semblerait que l'on doive à Galien (figure 10 ci-dessous), au II^{ème} siècle de notre ère, d'avoir introduit le terme « dementia » (« de », hors de ; « mens », esprit), pour désigner des conditions stables d'atteinte de l'esprit, qu'il distinguait du « delirium », trouble d'évolution aiguë. [31]



Figure 10: Claude Galien

En 1907, Aloïs Alzheimer (1864-1915), publie l'analyse anatomoclinique d'une patiente âgée de 51 ans décédée après l'aggravation progressive d'un tableau démentiel. Mais c'est à Emil Kraepelin (1856-1926) que l'on doit le terme de maladie d'Alzheimer. (Figure 11 ci-dessous)

Dans son « Traité de Psychiatrie », il individualise la maladie d'Alzheimer comme une rare démence d'origine dégénérative du sujet jeune, qu'il sépare de la démence sénile, beaucoup plus fréquente, à laquelle il attribue une cause vasculaire athéroscléreuse.



Figure 11: Aloïs Alzheimer (à g.) et Emil Kraepelin (à dr.)

Il faudra attendre les années 1980 pour que soit clairement affirmé le caractère pathologique des démences du sujet âgé, et que la majorité des « démences séniles » soient considérées comme indiscernables au plan clinique et neuropathologique des « démences préséniles d'Alzheimer ». Ces termes seront alors abandonnés pour le terme unique de maladie d'Alzheimer, qui recouvre désormais aussi bien les formes précoces du sujet jeune, souvent d'origine génétique et les formes du sujet âgé, majoritairement sporadiques.

Le terme actuel recouvre les notions suivantes :

- L'atteinte multiple des fonctions cognitives (atteinte de la mémoire et d'au moins une autre fonction, comme le langage, les gnosies, les praxies, les fonctions exécutives . . .)
- Cette atteinte cognitive doit constituer une baisse par rapport au niveau antérieur (témoignant de son caractère acquis et non pas congénital).
- Cette atteinte cognitive doit avoir un retentissement significatif sur la vie sociale et/ou professionnelle. Ainsi des troubles cognitifs multiples, mais de faible importance, ne peuvent être qualifiés de démence.
- Les troubles ne doivent pas survenir exclusivement au cours d'un épisode de confusion mentale (delirium, en anglais). En effet, les confusions se caractérisent par une atteinte cognitive diffuse mais régressive. Mais une confusion peut venir émailler l'évolution d'une démence.

- Enfin, les troubles cognitifs ne doivent pas pouvoir être expliqués exclusivement par un trouble psychiatrique (comme une psychose ou une dépression) mais celui-ci peut éventuellement y être associé.

IV.1. Les différents types de démence

Il existe des critères diagnostiques permettant la différenciation des types de démence.
(cf. annexe 2 p105)

IV.1.1. Les démences vasculaires

Les démences vasculaires (DV) sont définies par les syndromes d'altération cognitive et comportementale secondaires aux maladies vasculaires affectant le cerveau. On considérait classiquement que la DV constituait la seconde grande cause de démence après la maladie d'Alzheimer. Les DV pures semblent en fait relativement rares (moins de 8% des démences) se plaçant ainsi au quatrième rang des démences, après la maladie d'Alzheimer, la démence à corps de Lewy et les démences frontotemporales [32]. Les banques de données d'autopsies montrent qu'en revanche l'association de lésions de maladie d'Alzheimer et d'une maladie cérébrovasculaire (le plus souvent minime) est extrêmement fréquente (de l'ordre de 30 à 40% des cas) [33]. Les DV pourraient avoir une fréquence beaucoup plus importante après 85 ans.

Selon la Haute Autorité de Santé, il existe plusieurs formes de démences vasculaires, dont : [34]

- Une forme comportant un lien chronologique entre un épisode cérébral vasculaire et l'apparition ou l'aggravation d'un trouble cognitif, évoluant « par à-coups »
- Une forme plus progressive évoquée pour un profil de troubles neuropsychologiques prédominant sur des fonctions exécutives et comportementales (apathie, hyperémotivité et irritabilité)

L'association entre lésions cérébro-vasculaires et lésions dégénératives est fréquente (on l'appelle « démence mixte »), particulièrement chez la personne âgée. La part respective des deux processus pathologiques est difficile à apprécier. Les deux processus pathologiques doivent donc être pris en charge.

IV.1.2. La démence à Corps de Lewy et démence associée à la maladie de Parkinson

La démence à corps de Lewy (DCL) représente probablement la seconde cause de démence du sujet âgé (environ 15 %), après la maladie d'Alzheimer, avec laquelle elle est souvent confondue [35].

La particularité neuropathologique des DCL est la présence de corps de Lewy, inclusions intracellulaires caractéristiques de la maladie de Parkinson, abondants dans le cortex cérébral et les noyaux gris [36].

Il existe des DCL pures, mais beaucoup de patients présentent l'association de corps de Lewy et de lésions de maladie d'Alzheimer (plaques séniles et DNF), réalisant une « variante à corps de Lewy » de la maladie d'Alzheimer [36] [37].

L'atteinte du système dopaminergique et du système cholinergique explique que l'on puisse obtenir des améliorations souvent transitoires des signes extrapyramidaux par la L-dopa, mais surtout un effet bénéfique des inhibiteurs de la cholinestérase.

IV.1.3. Dégénérescence lobaire fronto-temporale

Selon l'HAS, il existe plusieurs formes de dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT). Elles sont plus fréquentes chez les personnes âgées de moins de 65 ans et sont souvent familiales. C'est pourquoi elles peuvent nécessiter le recours à une consultation génétique.

On distingue trois grands types de DLFT dont la symptomatologie est résumée dans la tableau ci-dessous :

Forme de DLFT	Symptomatologie
Démence fronto-temporale (variante frontale ou comportementale)	Les troubles du comportement inauguraux (apathie, désinhibition) prédominent par rapport aux troubles cognitifs évoquant une démence fronto-temporale
Aphasie primaire progressive	Une réduction progressive et isolée de l'expression orale spontanée avec un manque du mot ou une anarthrie évoquant une forme aphasique. L'autonomie est maintenue bien que les performances aux tests cognitifs globaux (expliqués par l'aphasie) soient faibles.
Démence sémantique (variante temporelle)	Trouble de la compréhension des mots isolés ou une perte de reconnaissance des visages ou des objets.

TABLEAU 3 : SYMPTOMATOLOGIE DES DIFFERENTES FORMES DE DLFT⁵

Il est recommandé, devant ces DLFT, comme pour d'autres formes d'atrophies lobaires, de demander un avis spécialisé. En effet, des signes parkinsoniens et d'atteinte du motoneurone doivent être repérés afin d'orienter la thérapie.

IV.1.4. Maladie de Creutzfeldt-Jakob

La rapidité d'aggravation des troubles cognitifs sur quelques semaines, si elle est associée à des troubles neurologiques (type myoclonies, crise convulsive, anxiété) doit immédiatement faire évoquer une maladie de Creutzfeldt-Jakob.

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une démence rare, actuellement incurable, qui appartient au cadre des maladies dites « à prion » [38]. La protéine du prion, (PrP), est une protéine présente normalement dans le cerveau mais dont la forme modifiée est dotée

⁵ Source : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/maladies_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_annexe_9.pdf

d'un très fort pouvoir infectant. La MCJ peut exister sous deux formes principales: la forme sporadique et la forme dite du nouveau variant. Il existe également des formes familiales exceptionnelles.

La forme sporadique de la MCJ est résumée dans le tableau ci-dessous. La forme du nouveau variant n'atteint que des personnes jeunes (environ 20-30 ans) et ne sera donc pas détaillée ici.

	Forme sporadique
Fréquence d'apparition (par an)	1 personne pour un million d'habitants
Âge	Entre 60 et 70 ans
Origine	Contamination interhumaine (suite à des greffes contaminées ou à des chirurgies insalubres)
Début	Insidieux
Evolution	Rapide (quelques semaines)
Symptomatologie	Au début : modifications du caractère, troubles du sommeil, difficultés amnésiques et attentionnelles. En quelques semaines : incoordination motrice avec troubles de la marche puis épisodes confusionnels avec majoration de la détérioration intellectuelle, (tableau démentiel d'évolution rapide avec signes corticaux).
Décès	Dans 90% des cas, le décès survient avant un an.

TABLEAU 4: CARACTERISTIQUES DES FORMES SPORADIQUES DE LA MCJ⁶

⁶ http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp_info_3form_sympt.htm

IV.1.5. La maladie d'Alzheimer

En France :

- 800 000 personnes concernées en 2013
- A partir de 85 ans, 1 personne sur 5 est concernée par la maladie d'Alzheimer.
- 5% de la population âgée de plus de 65 ans et 15 % des plus de 85 ans est touchée par la maladie
- 1,3 million de Français, soit une personne de plus de 65 ans sur quatre, pourraient être atteint en 2020 (sources Insee)
- 4^{ème} cause de mortalité en France

Ailleurs :

- Plus de 4 millions de malades touchés aux États-Unis
- 35,6 millions de personnes touchées dans le monde
- Le nombre de malades d'Alzheimer devrait doubler en 20 ans dans le monde et passer de 35,6 millions en 2011 à 65,7 millions en 2030⁷

La maladie d'Alzheimer est une maladie progressive, dégénérative et mortelle qui détruit les cellules du cerveau.

Elle est définie cliniquement par l'association d'un syndrome clinique comportant des troubles cognitifs et comportementaux évoluant progressivement vers un syndrome démentiel, et au plan neuropathologique par des altérations caractéristiques : les plaques séniles, les DNFs avec perte synaptique et neuronale. [39]

Macroscopiquement la maladie se manifeste par une atrophie cérébrale dont l'intensité est proportionnelle à la gravité de la démence, donc malheureusement peu perceptible au stade premier.

⁷ Selon l'association *Alzheimer's Disease International*

IV.2. Démence et institution

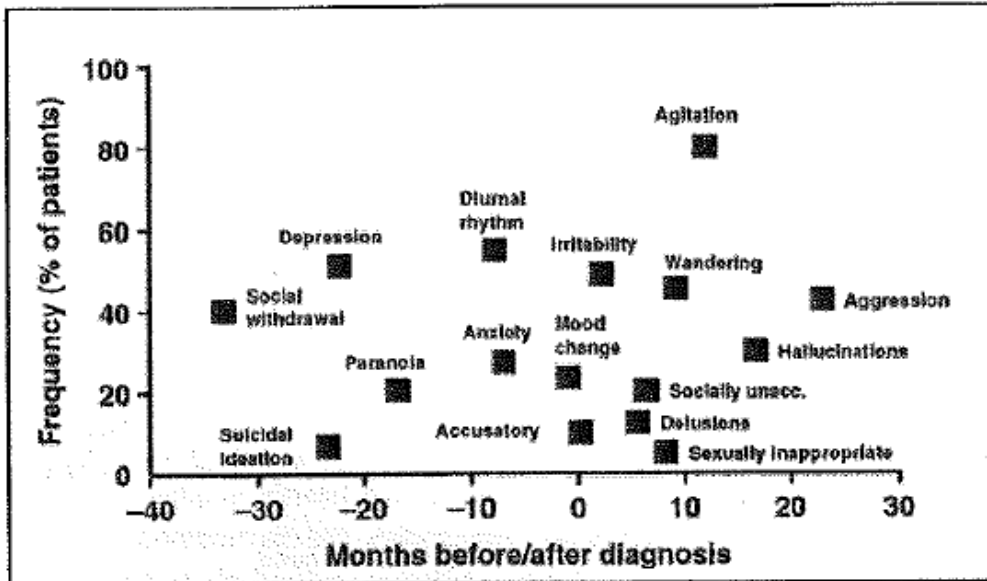
L'étude canadienne sur la santé et le vieillissement⁸ réalisée auprès d'un échantillon représentatif de Canadiens âgés de 65 ans et plus montre que la prévalence de la démence, toutes causes confondues, augmente de façon exponentielle avec l'âge : elle passe de 2,4% chez les 65-74 ans à 11,1% chez les 75-84 ans et à 34,5% chez les 85 ans et plus. En CHSLD (*Centre Hospitalier de Soins de Longue Durée*), ce sont de 70 à 80% des résidents qui sont atteints d'une démence.

La démence est un processus morbide qui affecte de façon marquée le résident et ses proches. Le résident subit directement les conséquences de la démence. En effet, elle affecte son fonctionnement cognitif, son comportement, son humeur, son autonomie et surtout sa qualité de vie. La détérioration de ses fonctions cognitives lui fait ainsi perdre la parole mais impacte aussi sa vie sociale notamment celle avec son entourage proche (famille). Le résident en souffre et ses proches se sentent impuissants. Ce processus lui fait défailir sa mémoire, lui fait oublier des mots, fait en sorte qu'il ne reconnaît plus certains objets et leur fonction (agnosie). Le résident vit aussi une désorientation spatiotemporelle : il ère, se perd facilement et cherche souvent son chemin, ce qui provoque chez lui de l'anxiété.

L'ensemble de ces déficits cognitifs affecte sa capacité à exprimer ses besoins, ses désirs et ses opinions. Il a ainsi de plus en plus de difficulté à exprimer ce qu'il ressent aux soignants (faim, soif, douleur). Les symptômes comportementaux sont très prévalents dans les milieux de soins de longue durée. Bien que les résultats soient peu comparables d'une étude à l'autre, ces comportements se manifesteraient chez 31% à 91% des résidents. [40] Ce sont tous ces troubles qui apparaissent chez la personne atteinte d'une démence comme l'anxiété, l'humeur dépressive, les hallucinations, les illusions, l'errance, l'agitation, l'agressivité, la désinhibition sexuelle ou encore les comportements culturellement inappropriés qui sont regroupés sous le nom de « symptômes psychologiques et comportementaux de la démence » (SPCD). [41]

⁸ *Canadian Study of Health and Aging Working Group, 1994*

Les SPCD sont plus fréquents avec la progression de la maladie. (voir tableau 5 ci-dessous)



Source : The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *J Am Geriatr Society* 1996;44:1078-81

TABEAU 5 : EVOLUTION DES SPCD EN FONCTION DE LA DEMENCE

L'étude parue dans *Neurology* (Mega et al. 1996)⁹ a comparé un groupe de 50 patients atteints de démence avec un groupe contrôle de 40 patients. Il ressort que 88% des patients présentent des SPCD dont :

- 72% : apathie
- 60% : agitation
- 48% : anxiété
- 42% : irritabilité
- 38% : dysphorie et comportements moteurs inappropriés
- 36% : désinhibition
- 22% : délire
- 10% : hallucinations

⁹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8559361>

Ces troubles constituent une cause importante du placement prématuré des personnes âgées en CHSLD. [42]

De plus, ils entraînent une diminution notable de la qualité de vie des résidents et de leurs proches. [43]

L'anxiété, les idées délirantes et les hallucinations sont des symptômes psychologiques fréquents de la démence. Les patients qui en sont atteints sont très difficiles à supporter pour les résidents, d'autant plus que l'équipe interdisciplinaire ne s'en occupe pas toujours adéquatement, recourant aux moyens de contention chimiques et physiques. Pourtant, les SPCD sont souvent des effets indésirables de traitements médicamenteux inadéquats. Parmi les médicaments les plus souvent retrouvés, on note :

- Anticholinergiques
- Benzodiazépines
- Diphenhydramine
- Narcotiques
- Oxybutynine
- Prednisone
- AINS
- Etc...

Les résidents atteints de démence vivent aussi une perte d'autonomie fonctionnelle importante, qui s'accroît avec l'aggravation des pertes cognitives. Par exemple, au stade sévère de la démence, les résidents ont besoin d'une aide permanente pour satisfaire aux besoins de la vie quotidienne, s'alimenter, faire leur toilette, s'habiller, etc. De plus, ils souffrent fréquemment d'incontinence urinaire et fécale, due à une perte de contrôle de leurs sphincters. En somme, la démence est une maladie qui retire petit à petit à l'être humain ses capacités cognitives et physiques fondamentales.

La publication de critères diagnostiques internationaux de la démence (au sens de démence reliée à une cause organique) est reliée à la publication par l'association américaine de psychiatrie du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

(DSM). Depuis la version du DSM-III (1980), puis celle du DSM-III-R (1987), et enfin celle du DSM-IV (1994), la définition de la démence a connu peu de modifications.

Des critères diagnostiques spécifiques pour les démences sont apparus depuis. Ainsi, en 1984, le groupe du *National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) a établi des critères diagnostiques de maladie d'Alzheimer (annexe 1 p103-104). Les progrès des investigations neurologiques ont fait émerger de nouveaux cadres diagnostiques dont les critères sont pour la plupart très récents et encore très évolutifs.

IV.3. Les unités de soins de longue durée (USLD)

L'article 46 de la LFSS 2006 a redéfini les USLD de la manière suivante :

« Les USLD accueillent et soignent des personnes présentant une pathologie organique chronique ou une poly pathologie, soit active au long cours, soit susceptible d'épisodes répétés de décompensation et pouvant entraîner ou aggraver une perte d'autonomie. Ces situations cliniques requièrent un suivi rapproché, des actes médicaux itératifs, une permanence médicale, une présence infirmière continue et l'accès à un plateau technique minimum. »

La prise en charge gériatrique de ces personnes requiert à la fois un projet de soins et un projet de vie (mission d'accueil et de soins).

Il est à noter que cette définition est exempte de critères d'âge.

Les USLD sont généralement rattachées à un centre hospitalier ou à un hôpital local. Elles sont destinées à l'hébergement des personnes n'ayant plus leur autonomie de vie et dont l'état nécessite une surveillance constante et des traitements d'entretien.

Les USLD sont donc des services hospitaliers. On y entre pour des pathologies lourdes, sur critères médicaux : personnes ayant perdu leur autonomie de vie et nécessitant une surveillance médicale constante.

Certaines unités de soins de longue durée ont aménagé des unités spécifiques pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de syndromes apparentés.

Au cours des trente prochaines années, la demande de soins de longue durée va fortement augmenter lorsque les cohortes de la génération du baby-boom atteindront le quatrième âge.

IV.4. Démence vs confusion

Le syndrome confusionnel est un état aigu, le plus souvent transitoire et réversible, caractérisé par une altération globale de l'activité psychique, et secondaire à une cause organique ou psychologique. Il est fréquent chez le sujet âgé, peut révéler un grand nombre de pathologies non neurologiques et constitue une urgence diagnostique ainsi que thérapeutique. Il peut cependant survenir dans l'évolution d'un syndrome démentiel, ce qui rend quelquefois difficile le diagnostic différentiel entre confusion et démence, et justifie un suivi à distance après la prise en charge de la confusion.

Le tableau 5 ci-dessous illustre les principales différences entre confusion et démence.

	Confusion	Démence
Début	Aigu	Insidieux
Vigilance	Altérée	Intacte (sauf aux stades avancés)
Fluctuation de la symptomatologie	Importante, aggravation nocturne	Généralement absente
Hallucinations	Fréquentes, surtout visuelles	Rares au stade premier
Activités psychomotrices	Souvent augmentées, parfois diminuées (apathie)	Normale au stade premier
Humeur	Anxiété, peur méfiance	Le plus souvent peu altérée
Délires	Mal systématisés	Peu fréquents
Discours	Incohérent	Le plus souvent normal au début
Signes neurologiques	Souvent présents	Souvent absents (sauf aux stades avancés)

TABLEAU 6 : PRINCIPALES DIFFERENCES ENTRE DEMENCE ET CONFUSION¹⁰

¹⁰ Source : http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.util.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1320402910714

La prise en charge appropriée du facteur déclenchant fait régresser le syndrome démentiel.

La prise en charge de la démence est médicopsychosociale. Elle nécessite de reconnaître le rôle de la famille, d'orienter le patient vers les aides et institutions appropriées, de protéger le malade contre les accidents et la maltraitance et de veiller à sa protection juridique.

V. La prise en charge médicamenteuse du patient âgé institutionnalisé

V.1. La situation actuelle

Des projections récentes montrent qu'on enregistrera une majoration de 15 à 30 %, selon les spécialités, de journées d'hospitalisation de la population de plus de 75 ans dans les 5 ans à venir. [44]

Compte tenu des limites structurelles de l'organisation nationale et régionale des soins gériatriques et gérontologiques, la majorité de cette population sera hospitalisée dans des secteurs conventionnels de spécialités.

L'augmentation du nombre de comorbidités implique le plus souvent une majoration du nombre de traitements. Si ce nombre de médicaments peut paraître modéré en moyenne dans la communauté (3,3 médicaments dans la tranche d'âge 65 à 74 ans, 4 dans celle de 75 à 84 ans et 4,6 chez les sujets âgés de plus de 85 ans), la majorité des patients âgés hospitalisés ont un nombre de médicaments très supérieur. Les études successives au CHU de Grenoble, dans le service de gériatrie, montrent que le nombre moyen de médicaments varie de 7.8 à 10.7 selon le secteur d'hospitalisation et l'âge [45].

La poly médication est constatée quand il y a poly pathologies. Elle peut être la conséquence d'une superposition de prescriptions entre le médecin traitant et l'intervention de médecin(s) spécialiste(s) sollicité(s). De plus, les pathologies sont gérées individuellement par l'application de consensus scientifiques et on ne parle plus de

médicaments mais de traitement médicamenteux¹¹ et de prise en charge médicamenteuse en appliquant les « recos »¹². Elle est actuellement définie par la présence d'un nombre élevé de médicaments (4 à 6 selon les études) et elle a quatre conséquences essentielles directement liées [46] :

- L'augmentation des effets indésirables
- L'augmentation des interactions médicamenteuses
- La diminution de l'observance des patients
- La diminution de la prescription de traitements

La plupart de ces traitements ont une indication précise, il est fréquent que plusieurs prescriptions ne présentent pas ou plus de rapport bénéfice/risque suffisamment élevé pour qu'elles soient considérées comme indispensables. Ce constat a fait émerger le concept de « médicaments inappropriés ». Les chiffres diffèrent selon les études, mais toutes s'accordent à dire qu'un grand nombre de prescriptions sont inappropriées chez la population âgée : cela va de 15% pour une étude italienne sur un panel de plus de 800 patients [47] à environ 45% pour une étude américaine concernant 384 patients de 11 établissements [48].

Dans une étude réalisée en 2000 [49], 296 patients ont été suivis en EHPAD avec notification des différents effets indésirables ; sur un total de 546 effets indésirables relevés, la majorité était due aux antipsychotiques (23%), puis aux antibiotiques/anti-infectieux (20%) et à part égale aux antidépresseurs et aux sédatifs/hypnotiques (13%). Cette étude fait également la distinction entre les effets indésirables prévisibles (évitables) et non évitables, et il ressort que la moitié des effets indésirables recensés sont prévisibles donc évitables.

¹¹ Exemple prise en charge du post infarctus par un bêta bloquant (B) un antiagrégant plaquettaire (A) une statine (S) un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IC) = BASIC ; la stricte application de ce type de consensus amènerait le gériatre à rajouter 4 médicaments à des patients qui parfois en prennent déjà pour d'autres pathologies.

¹² Vidal Recos 150 Synthèses de recommandations thérapeutiques 5ème édition Vidal 2013

V.2. Les outils

La plupart des traitements ont une indication précise, mais il est fréquent que plusieurs prescriptions soient inappropriées, c'est-à-dire non indispensables. En France, dans la communauté, on estime à environ 40% le taux de prescriptions inappropriées. Peu d'évaluations ont été conduites en milieu hospitalier.

En résumé, dans une population de sujets hospitalisés de plus de 75 ans :

- 1 patient sur 8 à 10 présente un effet indésirable
- 1 patient sur 3 présente au moins un médicament inapproprié
- 1 patient sur 2 est non observant.¹³

Depuis 20 ans, différents outils d'aide à la prescription ont été proposés, parmi lesquels on retient :

- Beers et al., qui en 1991 [50] établissent les premiers une liste de substances à éviter chez le sujet âgé de plus de 65 ans, certaines en toutes situations, d'autres en fonction du contexte clinique. Ces listes restent cependant obsolètes (dernière mise à jour en 2003), inadaptées car réalisées aux États-Unis (certaines substances ne sont pas commercialisées en France), et très longues donc difficiles à intégrer dans une pratique courante. Par ailleurs, elles n'indiquent pas de solution alternative aux substances à éviter; il ne s'agit que de substances « potentiellement inappropriées », qui peuvent donc l'être dans des situations particulières, en seconde intention par exemple [51]. En outre, ces critères ne permettent pas de détecter la prescription inappropriée par omission (« *underuse* »). Enfin, ces listes sont le résultat obtenu par un consensus d'experts suivant la méthode Delphi, dont le niveau de preuve scientifique est par définition faible, et leur utilisation n'a jamais montré d'efficacité sur la réduction des effets indésirables médicamenteux.

¹³ Non adhésion au traitement prescrit

- McLeod et al. [52] proposent en 1997 des listes de molécules « inappropriées » dont les limites sont comparables à celles des critères de Beers, hormis le fait que des thérapies de substitution sont proposées.
- 3 ans après, Naugler et al. [53] élaborent et valident l'IPET (*Inappropriate Prescribing in the Elderly Tool*) : une revue de dossiers leur a permis de détecter les 14 prescriptions inappropriées retrouvées en pratique sur les 38 prescriptions théoriques de McLeod. L'IPET est un outil rapide (temps de passation inférieur à 2 minutes), avec une forte reproductibilité d'un évaluateur à l'autre. Mais les critères retenus sont déjà dépassés : Naugler considère les β -bloquants inappropriés dans l'insuffisance cardiaque alors qu'ils sont actuellement recommandés pendant les périodes stables de la maladie; de même 3 items sont consacrés aux tricycliques, dont l'utilisation chez les personnes âgées est actuellement très limitée en raison de thérapies alternatives.
- Laroche et al. [54] proposent en 2007 une liste adaptée à la pratique française de 34 substances ou classes thérapeutiques inappropriées. Elle présente l'avantage d'être très didactique car classée par champ d'action, par Dénomination Commune Internationale (DCI) et par noms de spécialités, effets indésirables et thérapeutiques alternatives détaillés. Elle tient compte de certains dosages, et d'interactions entre médicaments ou médicament-maladie. Mais là encore, il s'agit de critères construits à partir d'opinion d'experts, sans méthodologie fondée sur les preuves et qui n'incluent pas l'« *underuse* ». D'autre part, sa présentation volumineuse rend son utilisation en pratique courante chronophage et difficile.
- Le *Medication Appropriateness Index* (MAI), élaboré en 1991, remanié en 1994, se différencie nettement des outils précédents : il ne présente pas de liste de substances à éviter mais une série de 10 items à contrôler pour chaque thérapeutique (indication, efficacité, dosage, posologie, modalités de prise, interactions avec un médicament ou une pathologie, duplication, durée et coût). Le calcul de cet index permet d'évaluer le caractère inapproprié d'une prescription, et présente l'avantage d'une approche très complète de chaque prescription, mais il ne donne aucune ligne de conduite. D'autre part, une discordance importante apparaît si l'on évalue les mêmes ordonnances selon les

critères de Beers et le MAI [55], montrant que ces méthodes présentent toutes deux des failles puisqu'elles ne repèrent qu'une partie des prescriptions inappropriées, quand l'évaluation approfondie du dossier par un expert les dépiste en totalité [56].

- Le projet ACOVE (*Assessing Care Of Vulnerable Elders*) [57], élaboré en 2001, n'est pas véritablement un outil d'aide à la prescription, mais d'évaluation de la qualité de la prise en charge (bilan diagnostique, éducation thérapeutique, coordination des soins, et thérapeutique médicamenteuse). Il est par ailleurs trop long et complexe pour être utilisé en pratique courante.
- STOPP START [58] [59] paru en 2008, est le premier outil à dépister l'« *underuse* » en plus de l'« *overuse* » et du « *misuse* ». Les critères STOPP permettent de dépister des prescriptions inappropriées et comportent une brève justification (mais pas de solution alternative). Les critères START sont eux un guide de prescription en fonction de situations cliniques. L'organisation par appareil physiologique rend son utilisation relativement aisée et le temps moyen de passation court (moins de 2 minutes).

A partir de ces différents outils, MM J. Malot, P. Gibert, G. Gavazzi et J. Calop ont élaboré en collaboration avec 9 gériatres du sillon Nord Alpin, par méthode Delphi à 2 tours, une synthèse de recommandations simples de prescription médicamenteuse [60], dont 4 listes sont utilisables comme support de prescription :

- les 10 principaux effets indésirables,
- les principales interactions médicamenteuses,
- les médicaments inappropriés quel que soit le terrain,
- les médicaments inappropriés en fonction du terrain.

Ce fascicule de 12 pages est destiné à tous les prescripteurs du CHU de Grenoble, et a pour objectifs d'apporter des outils simples pour la prescription médicamenteuse et pour la prévention de l'iatrogénie chez le sujet âgé.

DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE
OBSERVATIONNELLE RÉTROSPECTIVE : LA
SITUATION QUÉBÉCOISE

I. Contexte

Lors de la seconde partie de mon stage hospitalo-universitaire de 2009-2010, j'ai intégré le département de pharmacie de l'Institut Universitaire Gériatrique de Montréal (IUGM) pour trois mois.

L'IUGM est le seul établissement universitaire sur le vieillissement et la santé des personnes âgées au Québec. Il dispense une expertise originale et j'y ai reçu encadrement unique. C'est un établissement contemporain et ouvert sur le monde. De plus, le centre de recherche affilié a un rayonnement mondial.

L'IUGM est une structure comportant 452 lits, dont 379 sont réservés aux soins de longue durée.

Le département de pharmacie est dirigé par Mme Suzanne Gilbert et comporte une équipe de 4 pharmaciens, 4 préparatrices ainsi que 2 à 3 stagiaires issus du cycle d'études en pharmacie de l'Université de Montréal (UdeM).

Les 5 pharmaciens se répartissent les différentes unités. Dans le cadre de leurs responsabilités, les pharmaciens :

- effectuent le bilan comparatif des médicaments lors de l'admission du résident à l'IUGM et au moment de son retour à domicile. Cela permet de prévenir les erreurs liées aux médicaments (doses ou fréquences d'administration différentes de celles prescrites ou reçues à la maison);
- identifient, préviennent et proposent des solutions aux problèmes liés aux médicaments. Ils ajustent les doses des médicaments selon la fonction rénale et hépatique des résidents, identifient et trouvent des solutions aux interactions médicamenteuses;
- sont également présents auprès des résidents et de leurs familles pour les informer sur leurs médicaments et répondre à leurs questions. Ils favorisent toujours l'autonomie des résidents en matière de gestion de la consommation de médicaments et utilisent des piluliers adaptés à leurs besoins. Ils transmettent des informations verbales et écrites aux résidents;

- sont membres de divers comités internes et externes: comité exécutif du conseil des médecins, dentistes et pharmaciens, comité de pharmacologie, comité de prévention des infections, comité de gestion des risques, comité de coordination du programme d'hébergement et de soins de longue durée, comité « aviseur » à la recherche clinique, comité de l'enseignement, comité de formation médicale continue et comité de gestion interdisciplinaire de la douleur;
- participent également aux activités de recherche initiées par des cliniciens chercheurs l'IUGM.

Devant l'explosion des prescriptions d'antipsychotiques atypiques en Amérique du Nord, Mme Gilbert souhaitait faire un état des lieux de la situation de l'IUGM. C'est dans ce contexte que s'inscrit cette étude observationnelle rétrospective sur l'utilisation d'antipsychotiques atypiques dans la démence des personnes âgées placées en SLD.

II. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de déterminer la prévalence de l'utilisation des antipsychotiques au programme d'hébergement des soins de longue durée chez les personnes atteintes de démence.

D'une manière générale, le but a été d'identifier :

- les molécules impliquées (antipsychotiques atypiques),
- la durée des traitements,
- les posologies (doses et intervalles posologiques),
- la fréquence de réévaluation des traitements
- la présence d'effets indésirables de type hypotension, rigidité, dyskinésie, somnolence, etc... liés à la prescription d'APA
- la présence d'un suivi des paramètres biologiques (glycémies, bilan lipidique, enzymes hépatiques, etc...)
- la courbe de poids
- la présence de médicaments prescrits « si besoin »

- les indications et diagnostics
- la présence d'un plan d'intervention non pharmacologique
- la présence d'utilisation combinée de benzodiazépines, d'antidépresseurs, d'anticonvulsivants, d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, de co-analgésiques, et si oui, d'identifier les molécules, leurs posologies respectives, la durée de traitement
- la présence de notes médicales inscrites dans les dossiers des patients (comme les symptômes comportementaux et psychiatriques de la démence, présence ou non d'une grille d'évaluation comportementale)

III. Méthodologie

Le but premier était d'avoir un aperçu du nombre de patients recevant des antipsychotiques atypiques. Pour cela, nous avons lancé une recherche dans le logiciel de la pharmacie, par nom de médicaments, afin de dénombrer les patients résidant à l'IUGM ayant une ordonnance active d'antipsychotique atypique.

Dans un second temps, l'archiviste de l'IUGM a sorti une liste de tous les patients ayant été admis avec un diagnostic de démence quelle qu'elle soit. À ce stade, nous nous sommes aperçues qu'un grand nombre de patient avaient été admis sans aucun diagnostic d'admission. Nous avons alors choisi de les inclure à l'étude.

Cette recherche a eu lieu le 2 juin 2010. Les critères de sélection ont permis d'identifier deux groupes de patients :

- les patients recevant un ou plusieurs antipsychotiques atypiques à la date du 2 juin 2010 (au final, 102 patients)
- les patients admis sans diagnostic ou avec un diagnostic de démence (au final 122 patients)

Les données des patients décédés au cours de l'étude ont été conservées.

Partant de ces premières données, l'étude a été subdivisée en 3 étapes.

La première consistait en une revue de littérature sur les sujets recoupant l'étude, le but étant d'être le plus exhaustif possible.

Cette revue de littérature a permis de construire un tableau « de base » dans Excel visant à recueillir mes données de la manière la plus claire possible. Ce tableau s'est affiné au fur et à mesure de la recherche.

La seconde partie consistait à collecter les données. Il fallait se rendre sur les différents étages de l'Institut, où se trouvaient les dossiers des patients.

Les dossiers des patients sont en réalité des classeurs qui contiennent toutes les informations du patient. Le classeur est divisé en plusieurs parties séparées par des intercalaires.

On y trouve :

- les informations générales du patient : âge, sexe, poids, taille, la raison de l'admission, ses diagnostics, son mode de vie, ses données biologiques si elles sont disponibles (dans le cas d'une admission en provenance d'un autre hôpital)
- les notes d'évolution de la santé du patient rédigées par les médecins
- la liste de médicaments actifs ainsi que ses ordonnances les plus récentes
- les notes d'évaluation des infirmières avec les données mesurées du jour (tension, poids, fréquence respiratoire)
- les notes d'évolution du patient par les services spécialisés, le cas échéant : nutritionniste, ergothérapeute, physiothérapeute...
- les résultats des dernières analyses biologiques du patient
- les ordonnances et autres notes d'évaluation du patient dans un précédent hôpital, le cas échéant
- tous les comptes rendus des réunions appelées interdisciplinaires qui visent à établir un plan de soins le plus adéquat possible au patient en fonction de sa demande et de sa condition

La dernière partie consistait en la confrontation des données.

Finalement, deux tableaux de recueil de données ont été créés : un pour chaque population étudiée, basée sur le même modèle : chaque tableau se divise en 3 grandes parties :

- les données générales du patient (date de naissance, d'admission, poids, sexe, IMC, clairance de la créatinine à l'admission, traitement par antipsychotique atypique à l'admission...)
- le traitement du patient (date d'instauration du traitement antipsychotique, doses, présence de co-médication, à quelle dose, pour quel(s) diagnostic(s), présence ou non d'une molécule antipsychotique au besoin...)
- le suivi global du patient (analyses biologiques, apparition d'effets indésirables notable, évaluation de l'état mental du patient, réévaluation fréquente du traitement...)

IV. Généralités sur l'étude

L'étude inclut 224 patients représentant 59,1% des patients admis en soins de longue durée. Toutes les ordonnances d'antipsychotiques atypiques actives au 2 juin 2010 ont été prises en compte. Étaient également inclus à l'étude, tous les patients dont le diagnostic à l'admission était :

- apparenté à la démence, quelle qu'elle soit
- sans précisions

La quétiapine, la rispéridone, l'olanzapine et la clozapine sont les molécules inscrites au formulaire de l'Institut et sont donc celles traitées dans cette partie.

IV.1. Critères d'inclusions à l'étude

Les populations étudiées sont des patients âgés (soit ≥ 65 ans), hébergés en soins de longue durée et ayant un diagnostic de démence ou de maladies apparentées.

Le patient était inclus à l'étude, si :

- il était âgé de 65 ans ou plus
- il était admis en soins de longue durée
- il avait une (ou plusieurs) ordonnance(s) d'antipsychotique(s) typiques et atypiques active(s) au 2 juin 2010
- il avait un diagnostic établi de démence (tous types) et/ou de déficit cognitif et/ou de perte d'autonomie et/ou pas de diagnostic précis lors de son admission

Les patients de cette étude étant souvent des malades à plusieurs diagnostics, nous avons choisi de les sélectionner au moyen des mots-clés suivants :

- démence, délires, delirium, troubles psychotiques, syndrome paranoïde
- hallucinations visuelles et auditives
- atteinte cognitive quelconque
- troubles du comportement (cris, errance, agressivité, agitation, anxiété, paranoïa)
- dépression et tous les symptômes apparentés
- maladies dont la cause et/ou le traitement peuvent entraîner des symptômes de démence (certaines maladies cardiaques : maladie cardiaque athérosclérotique, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, ischémie cérébrale transitoire, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire, pontages divers; maladie de Parkinson; chirurgies diverses)
- douleur chronique

IV.2. Données démographiques

Le récapitulatif des données démographiques est présenté dans le tableau 7 ci-dessous :

	Patients sous APA au 2 juin 2010		Patients avec diagnostic de démence ou sans diagnostic précis	
Nombre de patients	102		122	
Âge moyen (ans)	84		87	
Répartition par sexe	79 femmes (soit 77,5% des 102 patients)	23 hommes (soit 22,5% des 102 patients)	93 femmes (soit 76,2% des 122 patients)	29 hommes (soit 23,8% des 122 patients)

TABLEAU 7 : DONNEES DEMOGRAPHIQUES DES DEUX COHORTES

Étendue de l'âge : 65 à 104 ans, âge médian = 84,5 ans (pour APA)

Étendue de l'âge : 68 à 101 ans, âge médian = 87 ans (pour un diagnostic de démence)

Bien que 224 patients aient rempli les critères d'inclusion à l'étude, le choix a été fait d'exclure :

- les patients n'ayant jamais reçu d'APA malgré un diagnostic de démence
- les patients dont la durée de traitement antipsychotique n'a pas excédé 3 jours : en effet, dans ce cas, on suppose que lors de la réévaluation du traitement à l'admission, le choix a été fait de ne pas poursuivre le traitement APA

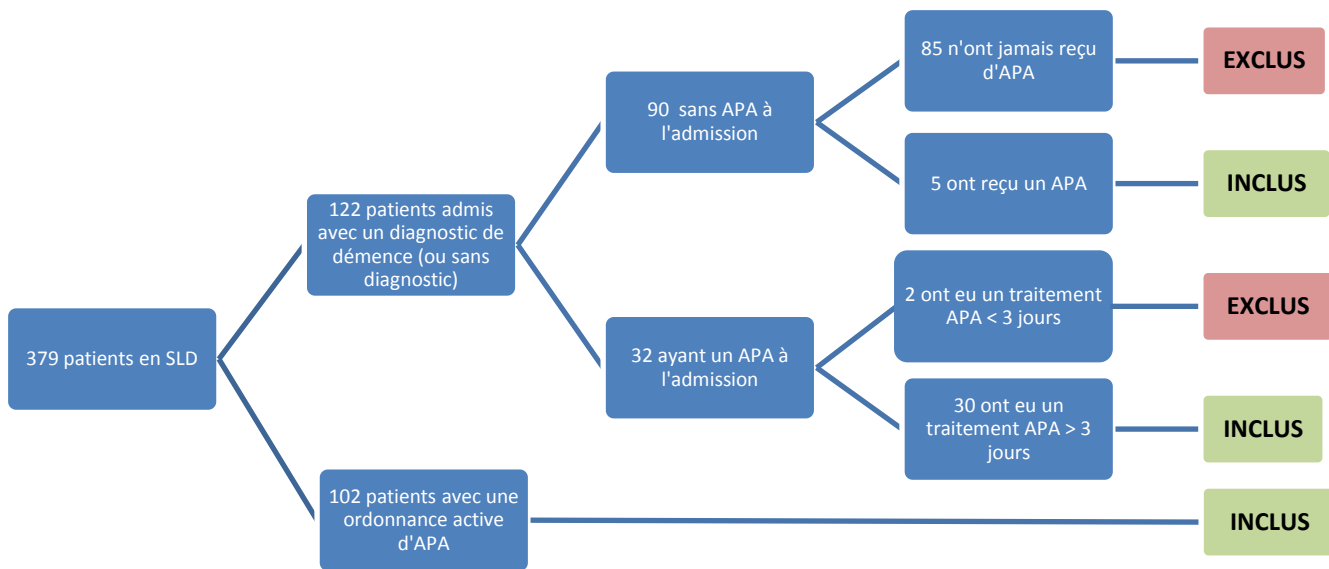


Figure 12: Organigramme décisionnel

Afin de centrer l'étude sur l'utilisation des APA, les statistiques se sont fondées sur le nouvel échantillonnage : 137 patients ayant reçu ou recevant un APA.

Patients ayant reçu un APA durant leur hébergement (ordonnance active ou non)		
Nombre de patients	137	
Âge moyen (ans)	85	
Répartition par sexe	109 femmes (79,6%)	28 hommes (20,4%)

TABEAU 8 : DONNEES DEMOGRAPHIQUES DU NOUVEL ECHANTILLON

Au total, 137 patients avaient reçu, même si cela a été stoppé pour certains, un tel traitement au 2 juin 2010. Cela représente environ 30% de tous les patients hébergés à l'IUGM et 36% des patients hébergés en soins de longue durée.

TROISIÈME PARTIE : RÉSULTATS

I. Généralités sur le traitement antipsychotique

Le graphe suivant indique la répartition des patients recevant un antipsychotique atypique à l'admission.

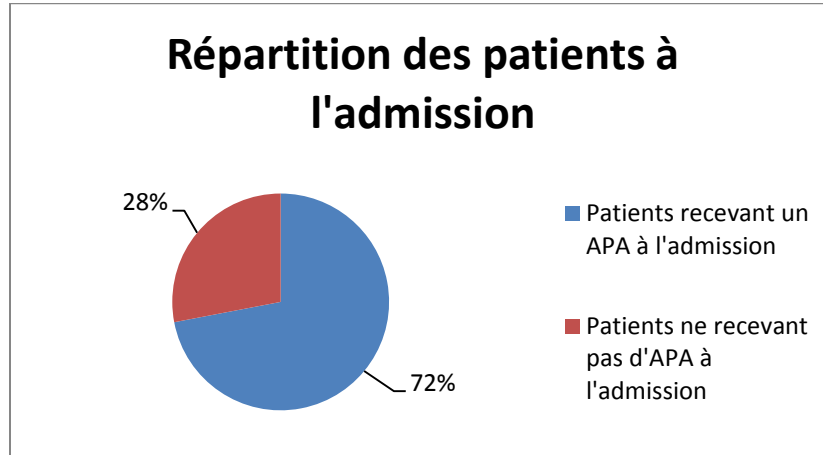


Figure 13: Répartition des patients à l'admission

72% des patients recevaient déjà un ou plusieurs APA à leur admission. Ce chiffre inclut les patients recevant une bithérapie d'APA.

28% se sont donc vu prescrire un ou plusieurs APA après leur admission. Il était donc intéressant de savoir combien de temps après leur admission un APA avait été prescrit, et s'il y avait corrélation avec leur hébergement.

Durant l'hébergement des patients à l'institut, on peut répartir les molécules APA de la manière suivante :

	Nombre de patient	Pourcentage équivalent
Quétiapine	54	39,4%
Risperidone	59	43,1%
Olanzapine	19	13,9%
Clozapine	2	1,5%
Bithérapie d'APA	2	1,5%
Halopéridol	1	0,6%
TOTAL	137	100%

TABLEAU 9 : REPARTITION DES MOLECULES APA

La rispéridone est une des molécules les plus utilisées (43,1%), suivie de la quétiapine (39,4%).

Il est important de mentionner que deux patients étaient en bithérapie d'APA dont l'un était en cours de sevrage pour l'une des deux molécules d'APA lors de la collecte de données.

II. Indications de prescription

Lors de la collecte de données, les indications précises pour lesquelles un ou plusieurs APA avaient été prescrits ont été relevées dans le dossier des patients. La répartition est résumée dans le tableau 8 ci-dessous :

	Clozapine	Olanzapine	Quétiapine	Rispéridone	Autres	TOTAL
Troubles du comportement*	0,0%	9,4%	17,5%	34,3%	1,5%	62,70%
Démences**	0,0%	1,5%	10,9%	5,8%	0,0%	18,2%
Dépression et symptômes apparentés	0,0%	0,75%	1,5%	2,25%	0,0%	4,5%
Pas de données	0,75%	0,75%	2,9%	0,75%	0,0%	5,15%
Autres indications***	0,75%	1,5%	6,6%	0,0%	0,0%	8,85%
TOTAL	1,5%	13,9%	39,4%	43,1%	1,5%	100%

TABLEAU 10 : TABLEAU RECAPITULATIF DES INDICATIONS POUR LESQUELLES UN APA A ETE PRESCRIT

* Les troubles du comportement englobent l'anxiété, l'agitation, la passivité, l'errance, l'agressivité.

** Par démence, on entend les démences de type Alzheimer (DTA), les démences vasculaires, mixtes, fronto-temporales, consécutives à un AVC, à une chirurgie, ou à toute autre condition physique pouvant provoquer un délire de type démence.

*** Les « autres » indications englobent les délires, les hallucinations en tout genre, les psychoses et schizophrénies, les psycho maniacodépressions...

Concernant les indications à part entière, les troubles du comportement sont la principale raison de prescriptions d'APA. Ce tableau nous montre que la rispéridone est la molécule la plus fréquemment administrée dans ces cas-là (34,3%), suivie par la quétiapine (17,5%). L'olanzapine est également prescrite mais dans une moindre mesure : 9,4%. Au total, 62,7% des prescriptions d'APA sont dues à des troubles de comportements.

Les démences sont la deuxième indication concernant la prescription d'APA. En effet, un peu plus de 18% des prescriptions d'APA concernent les démences. La quétiapine est donnée en première intention (10,9%) puis la rispéridone (5,8%) et enfin l'olanzapine (1,5%).

Étant l'une des molécules devant être le plus suivie, la clozapine a été prescrite sans qu'une indication claire ne soit mentionnée dans le dossier du patient.

III. Évènements indésirables

Concernant les effets indésirables, il n'a pas été possible de regrouper les deux cohortes de patients puisque dans le second groupe (APA sevrés au 2 juin 2010), certains patients ne prenaient plus d'APA depuis longtemps.

Cependant, nous avons décidé de nous intéresser plus particulièrement à l'évolution du poids du patient puisque l'augmentation de poids sous traitement antipsychotique est quasi-inévitable. C'est d'ailleurs une cause fréquente d'abandon du traitement (10% des patients de l'étude CATIE ont cessé cette médication pour cette seule raison).²¹

Afin d'évaluer l'impact des APA sur le poids des patients, et par souci d'équité, le poids a été relevé juste avant l'instauration de l'APA puis comparé au poids le plus récent (ou à défaut, le poids lors de l'arrêt du traitement antipsychotique).

Ainsi, la répartition est la suivante :

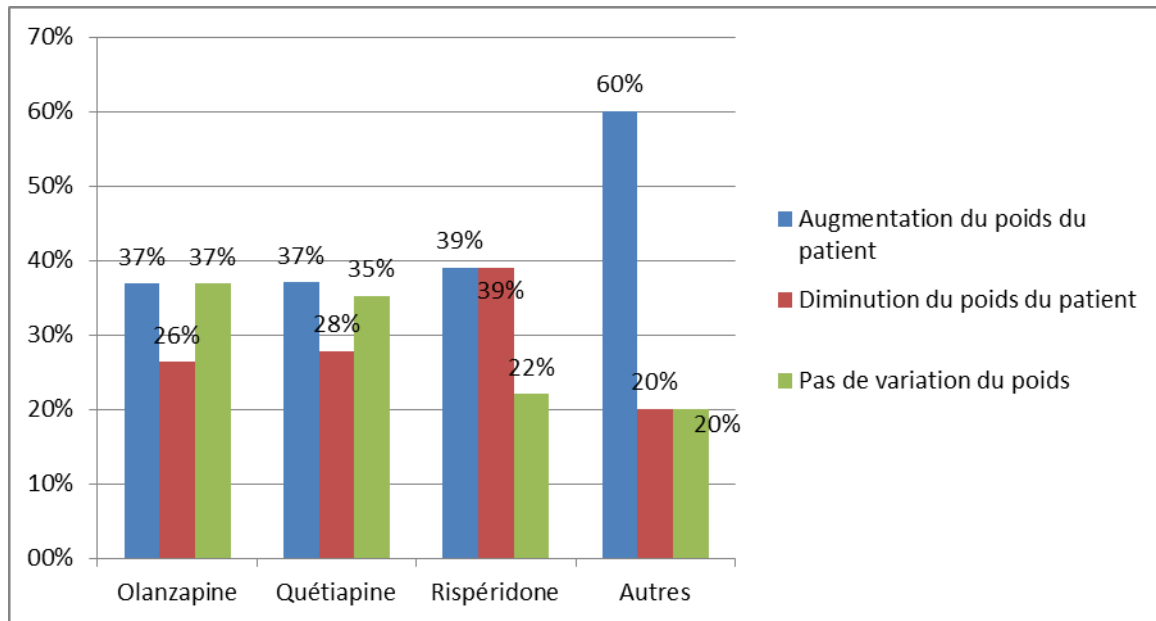


Figure 14: Répartition des variations du poids des patients

L'augmentation du poids concerne :

- 37% des patients sous olanzapine
- 37% des patients sous quétiapine
- 39% des patients sous rispéridone
- 60% des patients sous clozapine ou halopéridol

Selon le graphe ci-dessus, la clozapine semble être clairement impliquée dans la prise de poids de patients. Pour les autres molécules, il n'y a pas de grandes différences. Cela provient du fait que l'étude n'a considéré que deux points de mesure : à l'admission et à la date la plus récente. Elle ne tient donc pas compte d'une potentielle variation de poids lors d'un ajustement de posologie par exemple.

IV. Co-médication

Le principal objectif de cette section est de détecter chez les patients faisant l'objet de l'étude la présence combinée d'autres molécules psychotropes comme les benzodiazépines, les antipsychotiques typiques ainsi que d'autres classes médicamenteuses comme les traitements utilisés dans l'épilepsie, la maladie de Parkinson, la dépression, etc...

Cette section prend ainsi en compte les co-médications instaurées chez les 137 patients ayant reçu un APA durant leur hébergement.

IV.1. Benzodiazépines

Les benzodiazépines sont des molécules qui agissent sur le système nerveux central et qui possèdent toutes des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, myorelaxantes et anti convulsivantes mais à des niveaux différents en fonction de leur structure chimique.

En France, 22 benzodiazépines et apparentées sont actuellement commercialisées.¹⁴ Elles sont ainsi indiquées et prescrites, selon leurs propriétés pharmacologiques, dans le traitement symptomatique des manifestations anxieuses, dans les manifestations du sevrage alcoolique, dans les troubles sévères du sommeil, dans le traitement des épilepsies généralisées ou partielles et dans le traitement des contractures musculaires douloureuses.

Les benzodiazépines administrées en cas de besoin (c'est-à-dire non prescrites régulièrement mais que l'on peut administrer en cas de nécessité) sont incluses dans les répartitions de cette partie.

Pour les 137 patients, on obtient une utilisation des benzodiazépines suivante :

¹⁴ D'après un rapport de l'ANSM de janvier 2012

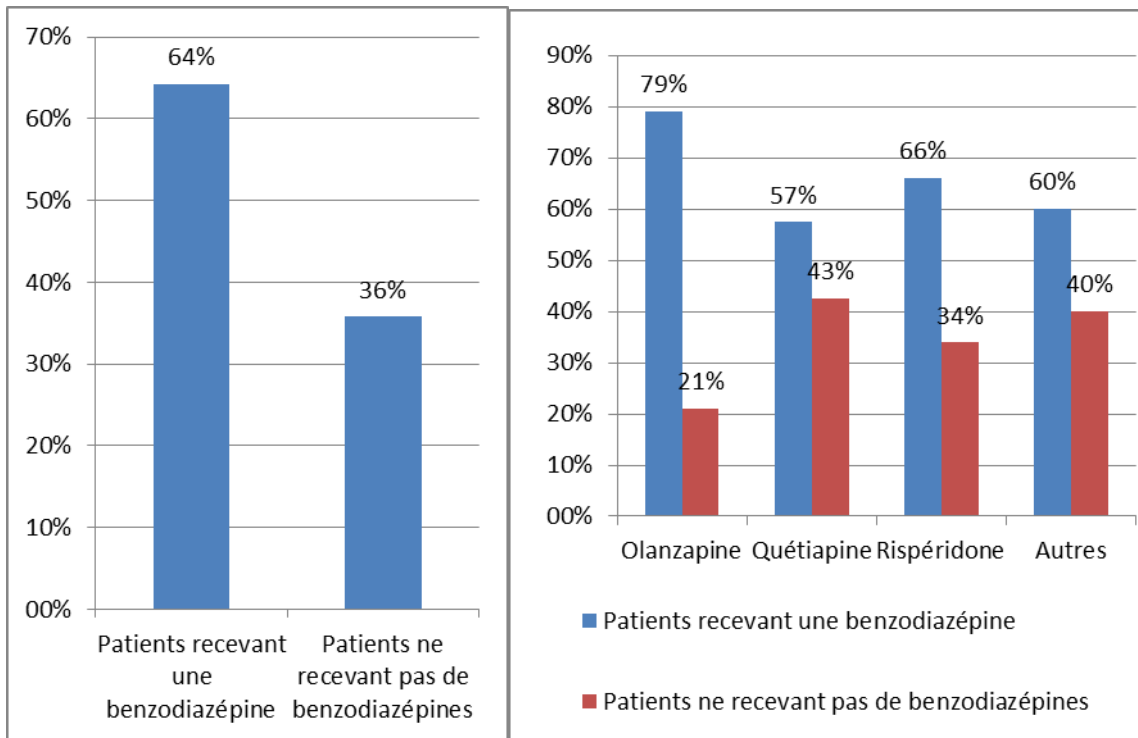


Figure 15: Répartition des patients recevant une benzodiazépine régulière ou au besoin (à gauche) et répartition, par molécule d'APA des patients recevant une benzodiazépine (à droite)

64% des patients recevant ou ayant reçu un APA, ont également reçu une benzodiazépine.

66% des patients recevant de la rispéridone ont également reçu une benzodiazépine administrée de manière régulière ou en cas de besoin.

57% des patients recevant de la quétiapine ont également reçu une benzodiazépine administrée de manière régulière ou en cas de besoin.

79% des patients recevant de l'olanzapine ont également reçu une benzodiazépine administrée de manière régulière ou en cas de besoin.

IV.2. Antiparkinsoniens

Les médicaments dopaminergiques (Lévodopa et autres agonistes dopaminergiques) sont des médicaments indiqués chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson. Certains

d'entre eux sont également autorisés dans le traitement du syndrome des jambes sans repos ou dans le cadre de certains troubles endocriniens (hyperprolactinémie).

En France, à la date du 1^{er} décembre 2008, une centaine de cas de troubles compulsifs à type (dépendance aux jeux, notamment de hasard et d'argent se traduisant par une pratique inadaptée, persistante et répétée du jeu), *punding* (comportements répétitifs sans buts), augmentation de la libido ou hypersexualité, ont été rapportés¹⁵ pour des patients traités avec un ou plusieurs médicaments dopaminergiques.

L'apparition de ces effets indésirables pourrait donc entraîner un diagnostic erroné de démence et ainsi un mésusage des APA.

Pour les 137 patients ayant fait l'objet de l'étude, on obtient une utilisation des antiparkinsoniens qui est la suivante :

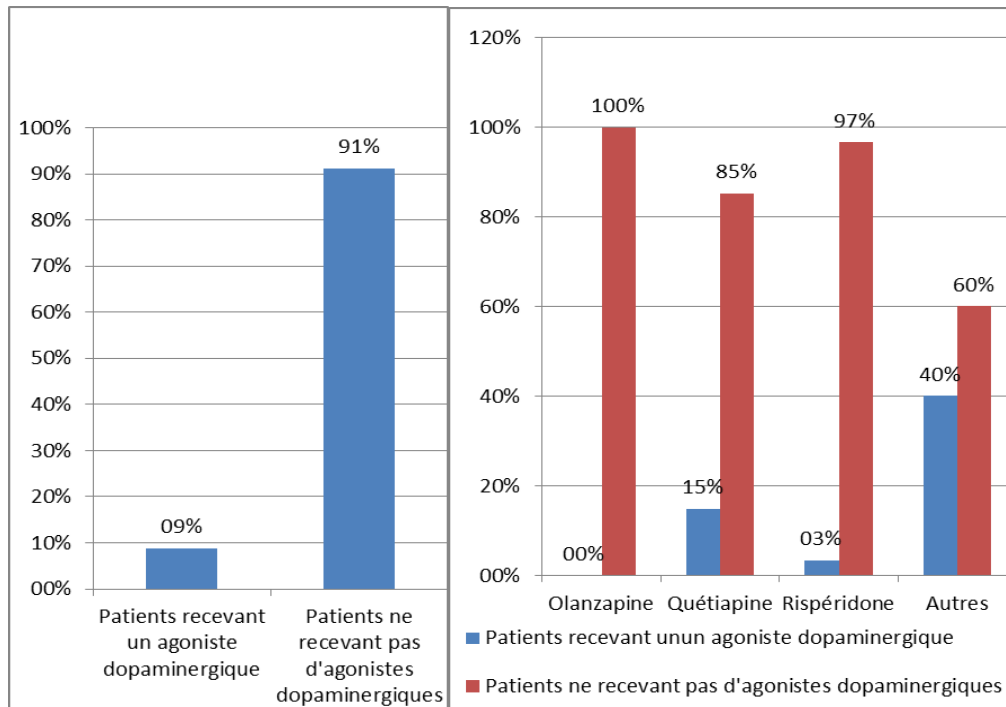


Figure 16: Répartition des patients sous APA recevant un ou plusieurs antiparkinsoniens (à gauche) et répartition par molécule d'APA des patients recevant un ou plusieurs antiparkinsoniens (à droite)

¹⁵ Données obtenues après interrogation de la base nationale de Pharmacovigilance et auprès de l'ensemble des laboratoires commercialisant des agonistes dopaminergiques.

9% des patients reçoivent un antiparkinsonien et 91% n'en reçoivent pas.

Parmi les patients répartis ci-dessus, 3,6% ont reçu un traitement antiparkinsonien antérieur au traitement antipsychotique.

IV.3. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et inhibiteurs des récepteurs NMDA

Depuis les années 1970, les chercheurs s'intéressent beaucoup aux médicaments traitant la maladie d'Alzheimer. C'est au cours de cette décennie qu'ils ont découvert que le cerveau des personnes atteintes de la maladie contient une moins grande quantité d'acétylcholine, en raison d'une dégénérescence des cellules nerveuses qui produisent cette substance chimique. On pense qu'en agissant comme messenger entre les cellules nerveuses, l'acétylcholine serait étroitement liée à la mémoire, à l'apprentissage et au raisonnement.

De plus, la cholinestérase est une enzyme produite par l'organisme qui décompose l'acétylcholine. On pense que les inhibiteurs de la cholinestérase diminuent la production de cholinestérase, ce qui entraînerait une augmentation de la quantité d'acétylcholine dans le cerveau pouvant contribuer à réduire ou à stabiliser les symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent aider à améliorer, à stabiliser ou à ralentir la progression de symptômes touchant la mémoire, d'autres fonctions cognitives et la capacité à vaquer à ses activités quotidiennes.

Le glutamate est un autre messenger chimique du cerveau qui pourrait jouer un rôle important dans l'apprentissage et la mémoire. On pense que dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, la concentration de glutamate augmente près des cellules nerveuses malades, ce qui détériore davantage les cellules et contribue à l'apparition des symptômes de la maladie. Les antagonistes des récepteurs NMDA

agiraient en normalisant le taux de glutamate, réduisant ainsi les symptômes de la maladie.

Les antagonistes des récepteurs NMDA peuvent aider à ralentir ou à stabiliser le déclin des fonctions cognitives et de la capacité à vaquer aux activités quotidiennes. Ils peuvent être pris seuls ou en association avec les inhibiteurs de la cholinestérase.

Pour les 137 patients, on obtient une utilisation des inhAChE et des inhRecNMDA qui est la suivante :

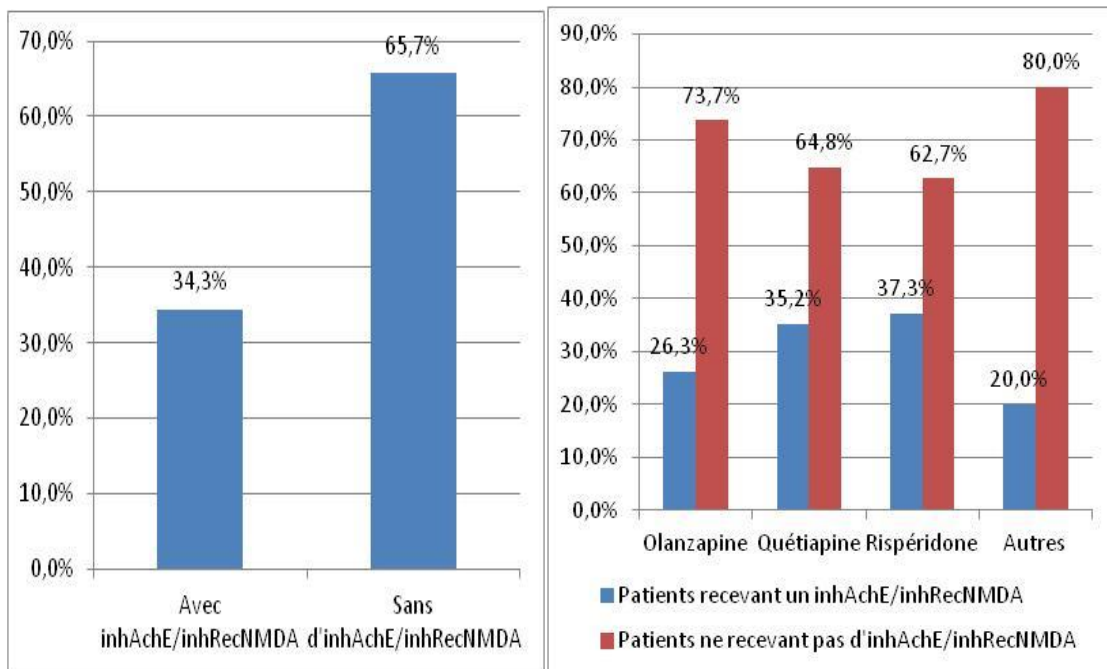


Figure 17: Répartition des patients recevant un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et/ou un inhibiteur des récepteurs NMDA (à gauche) et répartition, par molécule APA, des patients recevant un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et/ou un inhibiteur des récepteurs NMDA (à droite)

34,3% des patients recevant un APA, reçoivent également un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et/ou un inhibiteur des récepteurs NMDA.

Plus de 35% des patients sous quétiapine et sous rispéridone prennent également un InhAChE/inhRecNMDA de manière régulière.

8,8% des patients recevaient un APA avant de recevoir un inhibiteur de l'acétylcholinestérase ou un inhibiteur des récepteurs de type NMDA.

IV.4. Antipsychotiques typiques

Peu de patients reçoivent un antipsychotique conventionnel (APc) en plus de leur APA.

Ils sont 2 au total (1,5%) à l'institut à recevoir une bithérapie APA/APc.

Il y a peu de d'études ou de publications concernant cette association.

Cependant, on peut noter que l'halopéridol (utilisé avec la quétiapine) est un substrat moyen du CYP450 2D6, ce qui pourrait engendrer des interactions médicamenteuses.

La méthotriméprazine (utilisée avec la rispéridone) n'a été utilisée que pendant 2 jours (en même temps que la rispéridone) puis a été arrêtée. Cet APc est un inhibiteur du 2D6 alors que la rispéridone est un substrat moyen du même cytochrome. L'arrêt de cette bithérapie a donc été un bon choix.

IV.5. Co-analgésiques

Les analgésiques concomitants ou co-analgésiques ont été développés à l'origine pour traiter des affections médicales autres que les douleurs, mais leur utilisation a conduit à la découverte de propriétés antalgiques inhérentes.

Ils sont utilisés :

- ✚ Pour améliorer l'efficacité analgésique des analgésiques
- ✚ Pour traiter les symptômes concomitants qui intensifient la douleur
- ✚ Pour procurer une analgésie indépendante dans certains types particuliers de douleurs comme les douleurs neuropathiques

Les principales classes de co-analgésiques sont les suivantes :

- Anticonvulsivants (gabapentine, prégabaline)
- Antidépresseurs (amitriptyline, duloxétine)
- Anxiolytiques (diazépam)
- Neuroleptiques (halopéridol)

- Corticostéroïdes (prednisolone)

Pour les 137 patients, on obtient une utilisation des co-analgésiques qui est la suivante :

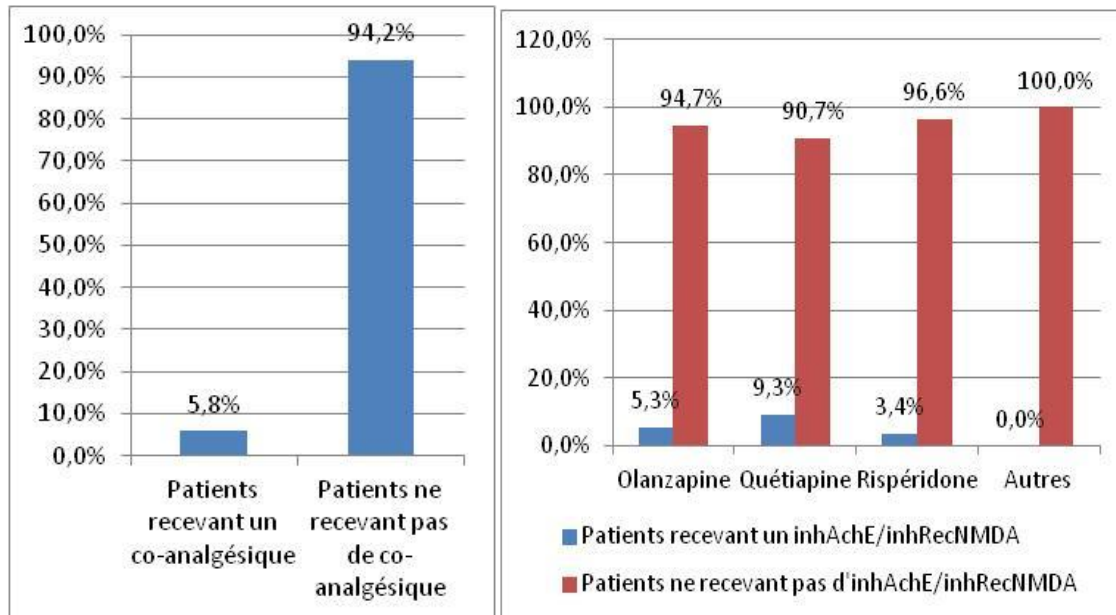


Figure 18: Répartition des patients recevant un co-analgésique (à droite) et répartition, par molécule d'APA, de ces mêmes patients (à droite)

5,8% des patients reçoivent un co-analgésique et 94,2% n'en reçoivent pas.

Il est important, en fonction des molécules co-analgésiques utilisées, de contrôler les interactions médicamenteuses puisque beaucoup de ces médicaments passent par le CYP450, notamment les anticonvulsivants (inducteurs du 3A4, 2C19 et du 2C9).

IV.6. Antidépresseurs

Les antidépresseurs sont des médicaments qui soulagent les symptômes de la dépression. Ils ont été mis au point dans les années 50 et sont régulièrement utilisés depuis.

Il y a sur le marché aujourd'hui une trentaine de variétés différentes groupées en quatre types principaux:

- Les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline)
- Les Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase ou IMAOs (iproniazide, moclobémide)
- Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine ou ISRSs (citalopram, fluoxétine)
- Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline ou IRSNs (venlafaxine)

Pour les 137 patients, on obtient une utilisation des antidépresseurs qui est la suivante :

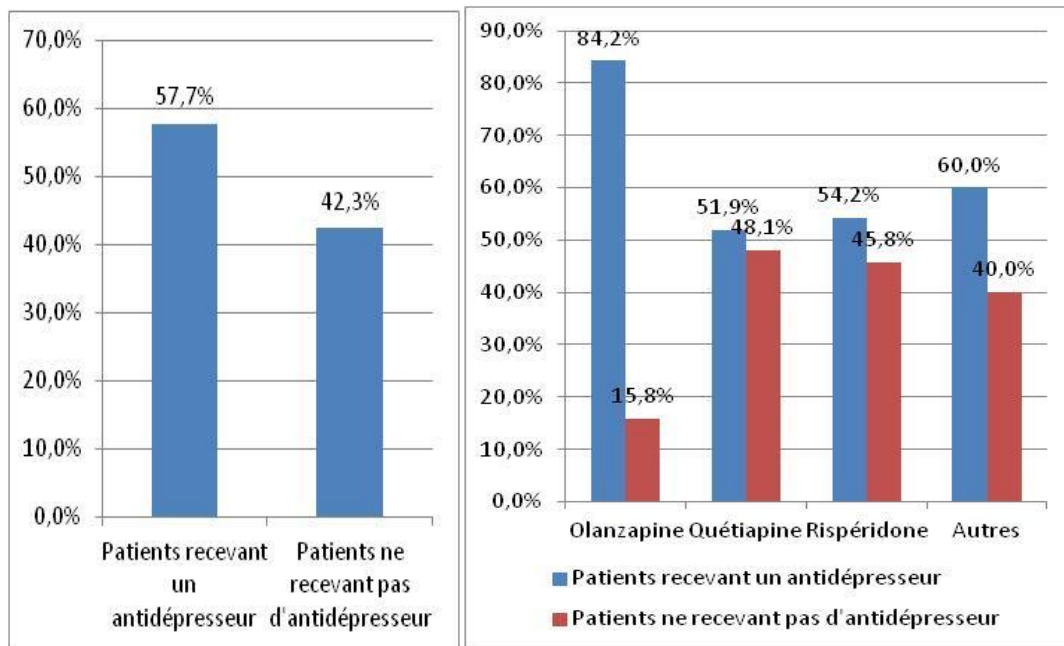


Figure 19: Répartition des patients recevant ou ayant reçu un ou plusieurs antidépresseurs durant leur hébergement (à g.) et répartition, par molécules d'APA, de ces mêmes patients (à dr.)

57,7% des patients sous APA, soit plus de la moitié, reçoivent un ou plusieurs antidépresseurs.

Une forte proportion de patients sous olanzapine reçoit également des antidépresseurs alors que dans les autres classes d'APA, la répartition est plus homogène.

IV.7. Anticonvulsivants

Les anticonvulsivants sont les médicaments indiqués principalement dans le traitement pharmacologique de l'épilepsie. Ces médicaments sont considérés comme efficaces chez 70 % des malades épileptiques traités.

L'introduction, en 1950, de la relation existant entre la concentration plasmatique de ces médicaments et leur efficacité thérapeutique, a permis de mettre en place des traitements rationnels.

Il existe différentes sortes d'anticonvulsivants :

- Anticonvulsivants de première génération
 - Anticonvulsivants barbituriques (phénobarbital, primidone dont l'un des principaux métabolites est le phénobarbital)
 - Anticonvulsivants non barbituriques (phénytoïne qui est considéré comme le médicament de référence de cette classe, valproate de sodium)
 - Benzodiazépines (clonazepam, diazépam)
- Anticonvulsivants de 2ème génération (lamotrigine, gabapentine, topiramate)

Quatre mécanismes d'action principaux sous-tendent l'effet pharmacologique bénéfique des anticonvulsivants :

- Le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants
- L'augmentation de la neurotransmission GABAergique, inhibitrice
- Le blocage de la transmission glutamatergique
- Le blocage des canaux calciques de type-T

Le site d'action de quelques produits peut être illustré au niveau de la neurotransmission GABAergique ou glutamatergique ou encore au niveau d'un courant sodique voltage dépendant.

Pour les 137 patients ayant fait l'objet de l'étude, on obtient une utilisation des anticonvulsivants qui est la suivante :

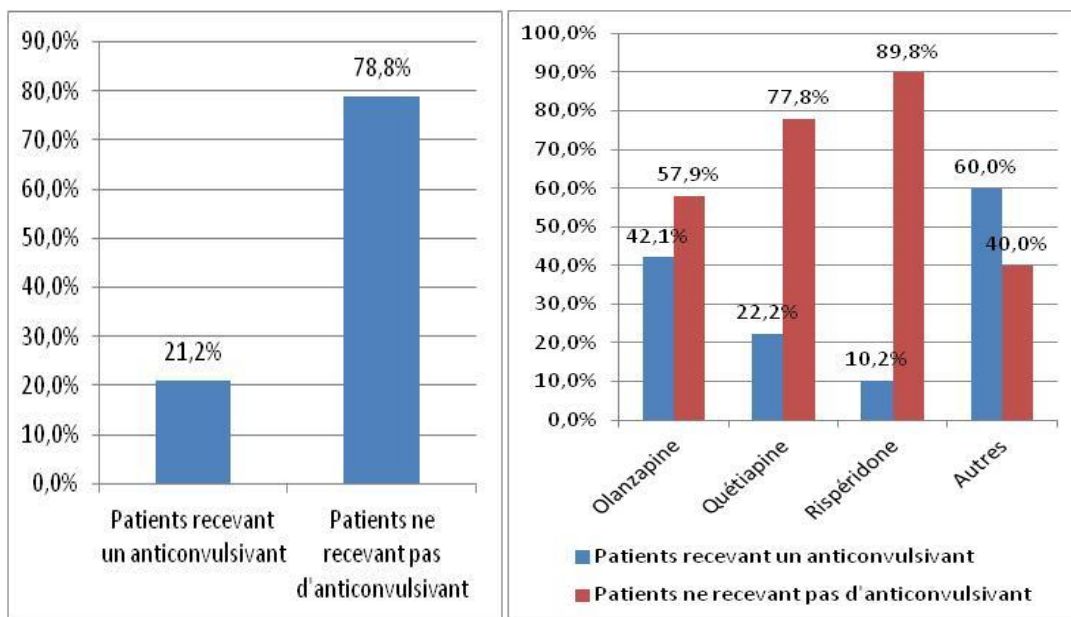


Figure 20: Répartition des patients recevant un ou plusieurs anticonvulsivants (à g.) et répartition, par molécule d'APA, de ces mêmes patients (à dr.)

21,2% reçoivent un anticonvulsivant en plus de leur traitement antipsychotique. Cela concerne principalement les patients recevant de l'olanzapine (42,1%).

IV.8. Hypolipémiants, antidiabétiques oraux

Tous les médicaments hypolipémiants sont actifs, quel que soit l'âge du patient, contre l'excès de cholestérol ; certains d'entre eux sont actifs également contre l'excès de triglycérides (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, fibrates, tiadérol).

Il existe 3 classes médicamenteuses d'hypolipémiants :

- Les résines (colestyramine)
- Les fibrates
- Les inhibiteurs de l'HMG CoA réductases (Statines)

Étant donné que les APA peuvent engendrer des perturbations métaboliques, nous avons voulu savoir si un traitement de type antidiabétiques oraux (ADO) et/ou hypolipémiants (HPL) aurait été mis en place après le début du traitement antipsychotique.

Pour les 137 patients ayant fait l'objet de l'étude, on obtient une utilisation des HPL et des ADO qui est la suivante :

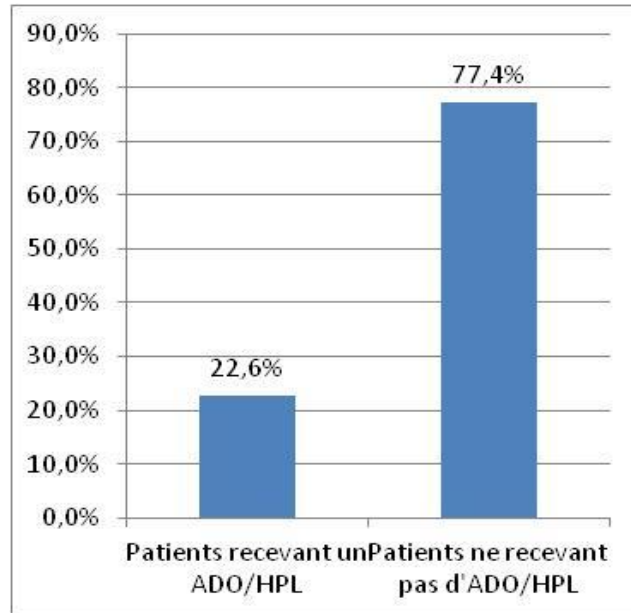


Figure 21: Répartition des patients recevant un ou plusieurs hypolipémiants (HPL) et/ou un ou plusieurs antidiabétiques oraux (ADO)

22,6% reçoivent un ADO et/ou un HPL.

La lecture des dossiers patients nous permet d'affirmer que pour 3,6% des patients, la prescription d'HPL et/ou d'ADO a fait suite à la prescription d'APA. Cependant, aucune donnée supplémentaire ne vient confirmer que cette prescription avait un rapport avec les effets indésirables potentiels que peut engendrer une prise régulière d'APA.

Pour 19% des patients, les APA et les HPL/ADO étaient déjà présents dès l'admission des patients.

V. Réévaluation du traitement

L'usage des antipsychotiques atypiques chez les personnes âgées devrait être peu répandu étant donné que trop peu de données probantes existent en faveur de l'utilisation de cette classe thérapeutique chez cette catégorie de patients. Par ailleurs, l'ANSM, en prévention

de l'iatrogénie médicamenteuse, recommande que les neuroleptiques soient réservés aux seuls symptômes psychotiques clairement établis des sujets âgés et soient évités en cas d'hallucinations ou de syndrome confusionnel d'origine organique.

En fonction de la date de la dernière réévaluation du traitement, nous pouvons intégrer à notre étude un aperçu de la fréquence de réévaluation de ces traitements.

Ces données sont issues du logiciel de la pharmacie de l'Institut : le traitement est considéré comme étant modifié lorsqu'une variation de dose apparaît ou lorsque l'ordonnance expire : la réévaluation devient obligatoire pour déterminer la poursuite ou non du traitement antipsychotique.

La répartition des réévaluations est la suivante :

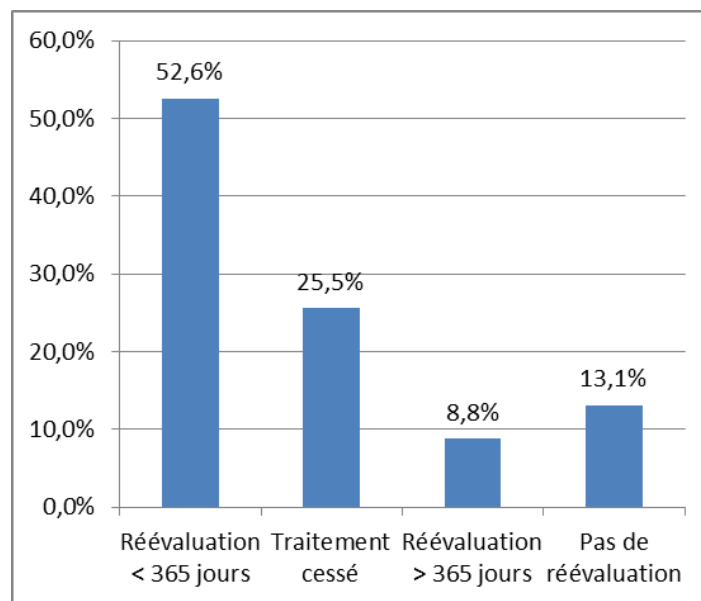


Figure 22: Répartition des réévaluations du traitement antipsychotique

Il est important de mentionner que 13,1% des patients ont eu un traitement antipsychotique dont la date d'expiration de l'ordonnance est en 2027. Ce cas a été traité comme une absence de réévaluation du traitement (« traitement à vie »).

On peut considérer que les 25,5% des patients dont le traitement antipsychotique a été stoppé, ont vu leur traitement réévalué (puisqu'il a été cessé).

La plupart des réévaluations ont permis une modification de la posologie, malheureusement en faveur d'une augmentation des doses.

VI. Évaluation globale des paramètres biologiques

L'instauration d'un traitement antipsychotique peut avoir un effet délétère sur le métabolisme des patients. Ainsi, une évaluation des paramètres biologiques avant et après l'instauration du traitement semblerait indispensable. A l'Institut, il existe un logiciel de saisie des résultats des analyses biologiques consultables par tous les professionnels de la santé de l'Institut. Cependant, ce logiciel ne permet pas de consulter des résultats qui ont été réalisés il y a plus d'un an. Ainsi, les graphes suivants prennent en compte des évaluations biologiques réalisées en 2009-2010, ce qui induit une limite considérable dans l'interprétation de ces résultats. En effet, l'échantillon inclut des patients dont le traitement antipsychotique a été stoppé. Or, il se peut que ce traitement ait pris fin il y a plusieurs mois, voire plusieurs années. Les analyses biologiques n'ont donc pas lieu d'être, du moins concernant le traitement antipsychotique.

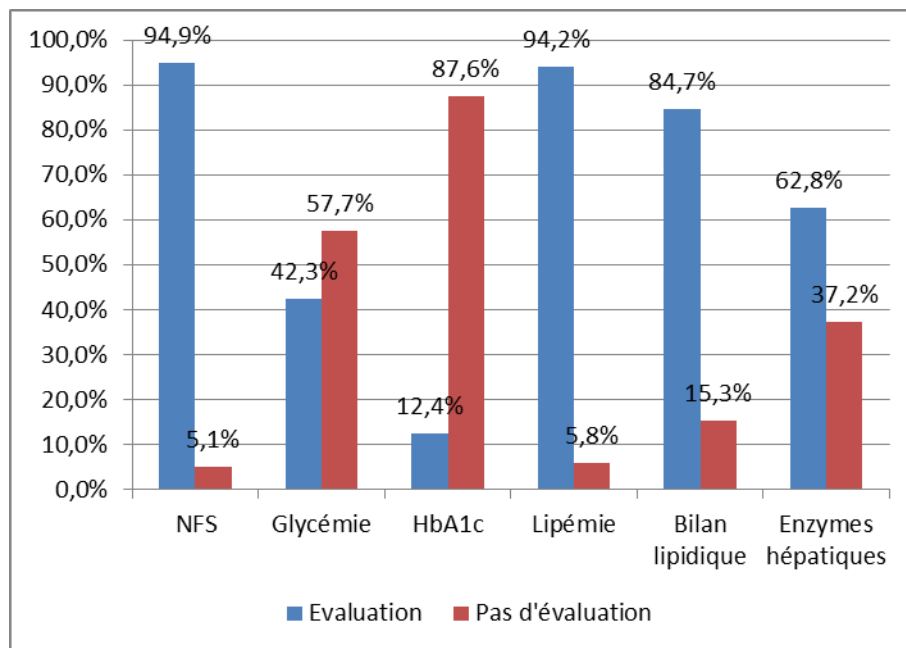


Figure 23: Suivi de l'évaluation des paramètres biologiques sur 2009-2010

Le suivi des évaluations biologiques, molécules par molécules, confirme la tendance ci-dessus :

- L'hémoglobine glyquée est un paramètre peu évalué de même que la glycémie
- La NFS est quasi systématique, autant que le bilan lipidique et la lipémie
- L'évaluation des enzymes hépatiques est moins systématique mais reste tout de même utilisée

L'impact des antipsychotiques sur le profil lipidique et glycémique des patients n'est plus à prouver.

Parce que l'olanzapine est une des molécules (avec la clozapine) les plus réputées pour la prise de poids (6 à 10 kilos en un an), pour l'incidence de diabète, mais aussi pour la détérioration du profil lipidique (augmentation des triglycérides et des HDL) [10] l'instauration d'un antipsychotique devrait générer d'emblée un suivi « actif » des paramètres biologiques mentionnés ci-dessus.

VII. Suivi du stade mental du patient

Le dépistage des déficits cognitifs a été considérablement amélioré par l'utilisation d'un instrument standardisé, le Mini-Mental State Exam ou MMSE (voir Annexe 5 p108 à 110). La passation du MMSE ne nécessite que quelques minutes et fournit une quantification des déficits qui permet une comparaison entre les patients et, chez un même sujet, de suivre son évolution.

Le MMSE est un instrument particulièrement utile dans le dépistage et le suivi des démences et des confusions mentales. À ce titre, il mérite de faire partie de l'examen systématique des sujets âgés, non seulement en neurologie, mais également en gériatrie, en psychiatrie et en médecine interne.

Le score global reflète une performance dont l'interprétation nécessite de prendre en compte l'âge du sujet, l'état affectif mais surtout le niveau socioculturel.

Le MMSE ne permet pas, à lui seul, de faire le diagnostic de démence ni d'en préciser le type et il ne peut remplacer un examen neuropsychologique.

L'existence de plusieurs versions françaises pouvant comporter des différences sensibles de cotation a justifié la mise au point d'une version consensuelle au plan national par le Groupe de Recherche sur les Évaluations Cognitives.

Même si le MMSE n'est pas un outil de diagnostic de prescription, il devrait en tous cas être utilisé à intervalles réguliers pour la surveillance de réponse au traitement médicamenteux. [61]

Les scores de MMSE relevés à l'IUGM dans le cadre de l'étude sont répartis comme suit :

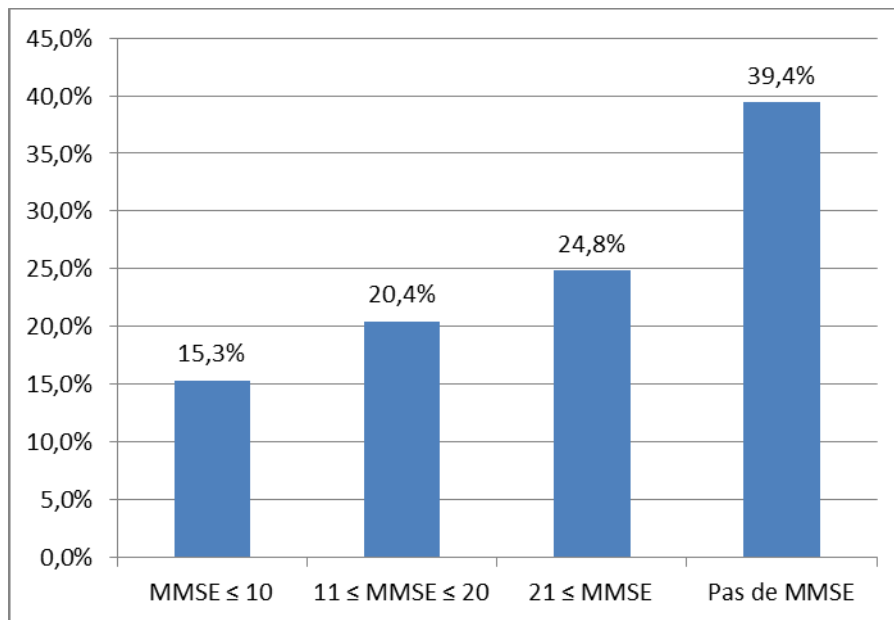


Figure 24: Répartition des scores de MMSE

Les fonctions cognitives sont altérées si le score est inférieur à¹⁶ :

- 19 pour les patients ayant bénéficié de 0 à 4 ans de scolarité ;
- 23 pour les patients ayant bénéficié de 5 à 8 ans de scolarité ;
- 27 pour les patients ayant bénéficié de 9 à 12 ans de scolarité ;
- 29 pour les patients ayant le baccalauréat

¹⁶ www.cnsa.fr/IMG/doc/mini_mental_state_examination.doc

Dans notre étude, 39,4% des patients n'ont pas eu d'évaluation de leur état mental durant leur hébergement. Cependant, il faut prendre en compte que pour certains patients, l'évaluation n'a pas été possible pour diverses raisons : patient aveugle ou non coopératif. De plus, Montréal étant une ville multiethnique, le personnel médical s'est très souvent heurté à la barrière de la langue et même si parfois un interprète était présent, le score final n'est pas représentatif de l'état mental du patient.

La répartition de ces scores ne permet pas de conclure sur quoi que ce soit. En effet, il serait utile de comparer ces scores à ceux réalisés avant l'instauration du traitement antipsychotique ou, à défaut, au score obtenu à l'admission. Cependant, bien souvent le test est réalisé à l'admission mais n'est pas réévalué par la suite.

VIII. Mesures non pharmacologiques et autres suivis

Plusieurs études montrent les bienfaits d'une approche autre que médicamenteuse telle que la réorientation dans la réalité ou la musicothérapie, pour le traitement des symptômes neuropsychiatriques. [62]

Ces mesures non pharmacologiques sont de plusieurs sortes :

- Interventions portant sur la qualité de vie du patient : confort physique et psychique, environnement adapté
- Prise en charge orthophonique : maintien des capacités de communication du patient (langage, paroles, etc...)
- Interventions portant sur la cognition par des mises en situation ou des simulations de situations vécues
- Interventions portant sur l'activité motrice comme la marche; celui-ci permettrait de réduire le risque de chutes
- Interventions portant sur le comportement (musicothérapie, aromathérapie, la thérapie assistée d'animaux, etc...)

VIII.1. Mesures non pharmacologiques

La recherche de cette partie ne pouvait se fonder que sur ce que le dossier du patient mentionnait. Il s'est avéré que les mesures non pharmacologiques (comme la musicothérapie, les activités psychomotrices, etc...) n'étaient pas ou peu suivies dans ces dossiers et que les notes d'évolution du patient étaient conservées par l'intervenant spécialisé. Cet intervenant rendait compte de ses activités (et donc des progrès ou non du patient) lors de chaque réunion interdisciplinaire au cours de laquelle tout le corps médical partage ses points de vue selon sa méthode d'approche du patient (médecin, pharmacien, infirmière, ergothérapeute, nutritionniste, aromathérapeute, musicothérapeute, etc.). Ces réunions sont souvent bénéfiques puisque centrées sur le patient et sa pathologie, quelle qu'elle soit. Le patient est mieux cerné, mieux compris, et les stratégies thérapeutiques sont établies plus facilement.

Selon les dossiers-patients, 27% des patients ont reçu un service de psycho-gériatrie et 2,9% ont reçu les services d'une infirmière spécialisée.

Sans doute les consultations en psycho-gériatrie pourraient-elles aider à avoir une meilleure approche, d'un point de vue tant thérapeutique que non thérapeutique, et donc à encore mieux cerner le profil du patient.

VIII.2. Grille d'évaluation comportementale

La grille d'évaluation comportementale récapitule quotidiennement les incidents comportementaux (agitation, anxiété, cris, manque de coopération) constatés par les infirmières. Ce type de suivi permet en outre de savoir quels types de réponses le corps médical a apporté à ces troubles du comportement :

- Administration ponctuelle d'un médicament : certains patients bénéficient de traitement dit « au besoin » utilisés le plus souvent lors de périodes de stress pour le patient (toilette du matin, par exemple)
- Actions spécifiques : l'agitation peut provenir d'un stress extérieur et le fait d'expliquer ou de neutraliser ce stress extérieur est noté sur la grille

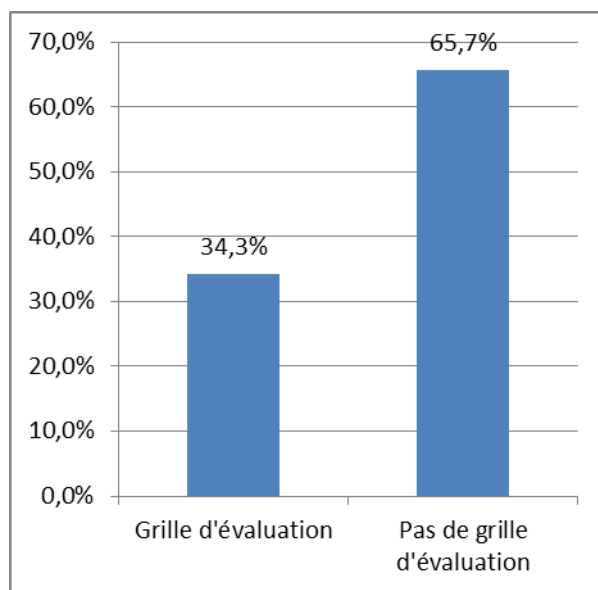


Figure 25: Répartition des grilles d'évaluation comportementale

La majorité des patients ne bénéficient pas de suivi par grille d'évaluation comportementale. En effet, il n'y a pas de lignes directrices concernant ce type de suivi. De plus, c'est une méthode de travail qui semble malgré tout peu répandue au Québec et ailleurs. Pourtant, grâce à ce type d'évaluation, il semblerait qu'il soit plus facile de cerner les types de troubles de comportement des patients et d'apporter alors un traitement adéquat conséquent.

IX. Évolution du traitement

Les antipsychotiques devraient être utilisés avec précaution et toujours avec la plus petite dose efficace, c'est pourquoi l'évolution du traitement est un paramètre qu'il nous a paru important d'évaluer.

Cependant, avec l'échantillonnage de 137 patients, nous en prenons en compte 35 dont le traitement antipsychotique a été cessé durant leur hébergement. Afin d'exploiter des données non biaisées, cette partie traitera donc l'échantillonnage initial de 102 patients dont l'ordonnance était active au jour où l'étude a démarré (2 juin 2010).

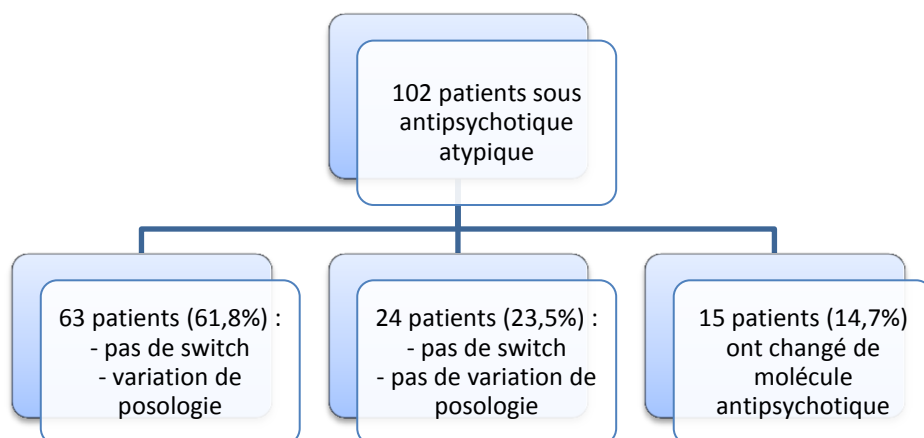


Figure 26: Évolution du traitement pour 102 patients

Le changement de molécules (pour les 15 patients) est principalement intervenu du fait que les symptômes psychotiques et les comportements perturbateurs n'étaient pas maîtrisés avec la molécule initiale.

Le détail de ces changements est résumé dans le tableau 9 ci-dessous.

Molécule de 1 ^{ère} intention	Molécule de 2 ^{ème} intention	Nombre de patients	Pourcentage équivalent
Olanzapine	Rispéridone	2	13,3%
	Quétiapine	1	6,6%
Quétiapine	Olanzapine	2	13,3%
	Rispéridone	1	6,6%
Rispéridone	Quétiapine	9	60,2%

TABEAU 11 : DETAIL DES MOLECULES DE PREMIERE ET DE DEUXIEME INTENTION

Les effets indésirables ont justifié un changement de molécule pour un seul patient parmi ceux mentionnés dans le tableau 9.

QUATRIÈME PARTIE : DISCUSSION

I. Revue des dernières études

L'EMA a analysé les résultats de deux études épidémiologiques récentes montrant une augmentation du risque de mortalité chez les patients âgés atteints de démence et traités par antipsychotiques classiques. [2]

En 2004 et 2005, un risque avait été mis en évidence dans des études cliniques avec certains antipsychotiques atypiques, chez des patients âgés souffrant de démence. Cela avait conduit à la modification du RCP de ces médicaments, avec notamment l'ajout de mises en garde. Ces informations ont fait l'objet de communiqués de l'ANSM (mars 2004 et février 2005) et de lettres aux prescripteurs (mars 2004 et février 2005).

Les conclusions de l'évaluation européenne sont les suivantes :

- l'administration d'antipsychotiques conventionnels s'accompagne, tout comme celle d'antipsychotiques atypiques, d'une augmentation du risque de mortalité chez le patient âgé souffrant de démence
- les données disponibles ne permettent pas de déterminer si ce risque est différent d'un antipsychotique à un autre
- les causes de cette augmentation du risque, ou les mécanismes mis en jeu, ne sont pas identifiés

L'ANSM rappelle que :

- Le traitement des patients âgés souffrant de démence s'inscrit dans le cadre d'une prise en charge globale, à la fois physique, psychique et sociale.
- La prise en charge thérapeutique des patients atteints de démence de type Alzheimer repose sur l'utilisation des anticholinestérasiques (Aricept®, Exelon®, Reminyl®) pour les formes légères à modérées et de la mémantine (Ebixa®) pour les formes modérées à sévères.

L'ANSM rappelle également que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise d'un médicament doit obligatoirement être déclaré par les professionnels de santé aux centres régionaux de pharmacovigilance.

Une étude américaine récente [63] fournit des données concernant le risque de décès à long terme chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer prenant des antipsychotiques. Dans cette étude, les patients atteints qui prenaient depuis au moins 3 mois des antipsychotiques ont été randomisés en 2 groupes :

- soit ils recevaient un placebo
- soit ils poursuivaient leur traitement antipsychotique pendant un an

La mortalité était alors évaluée au bout des 365 jours post-randomisation. L'étude a ainsi montré que la mortalité était plus élevée dans le groupe recevant des antipsychotiques que dans le groupe recevant le placebo (30% versus 23%). Un autre suivi était effectué à 42 mois post-randomisation, et à cette date, la différence entre les deux groupes était encore plus prononcée (74% versus 46%).

Ces résultats renforcent la recommandation d'éviter le plus possible l'utilisation d'antipsychotiques chez les patients déments présentant des symptômes psychotiques ou des troubles du comportement.

II. Généralités sur l'étude québécoise

Bien qu'elle donne une assez bonne vue d'ensemble de l'usage des antipsychotiques atypiques en gériatrie, cette étude possède malgré tout plusieurs limites.

En effet, peu de recherches en gériatrie ont été effectuées sur ce sujet. Par ailleurs, cette étude donne un très grand nombre d'informations dont chacune devrait faire l'objet d'autres études plus poussées.

Parmi les limites rattachées à la recherche en elle-même, on note :

- les patients sont souvent poly-médicamentés ce qui complique la tâche d'assigner des effets indésirables à une molécule en particulier,
- les analyses médicales sont rarement corrélées à l'utilisation d'APA : si le patient est à un stade clinique avancé, il bénéficie d'emblée d'un suivi plus poussé de ses paramètres biologiques,

- les variations de poids incluent tant une augmentation qu'une diminution de poids, il est donc difficile de corréler variation de poids et prise d'APA. Par ailleurs, selon le profil du patient une prise de poids peut être un effet attendu. Ce paramètre sera discuté dans le prochain paragraphe,
- toutes les molécules susceptibles de causer une confusion mentale et/ou des troubles comportementaux ne sont pas recensées. En effet, la recherche s'est focalisée sur l'utilisation des antipsychotiques atypiques, mais bien d'autres molécules déjà prescrites pourraient causer des effets similaires,
- il serait sans doute très intéressant d'étudier les prescriptions d'APA en fonction du sexe des patients (plus des trois quarts des patients sont des femmes!).

Par ailleurs, les patients ont été sélectionnés et leurs données exploitées sans leur consentement direct, bien qu'anonymement. De plus, l'échantillonnage n'est peut-être pas représentatif d'une population à plus large échelle. Il donne cependant un aperçu global d'une situation donnée à un instant précis.

D'autres pistes ont été explorées au cours de cette étude mais il n'a pas paru pertinent de les exposer, principalement du fait que très peu de conclusions pouvaient en être tirées.

Parmi ces pistes, il y avait :

- l'origine ethnique du patient. En effet, plusieurs études indiquent que les démences sont plus importantes chez les populations européennes ou américaines plutôt qu'hispaniques ou africaines. Dans le cadre de notre étude, nous avons surtout mis en évidence une population très hétéroclite venant certainement du fait que Montréal est une ville cosmopolite.
- le stade de prise en charge du patient. En effet, au Québec, lors de son admission, le patient (ou la famille si ce dernier n'est pas en capacité de décider) indique à quel « stade » il souhaite être pris en charge. Ce degré de prise en charge se répartit en 4 catégories : A, B, C ou D. Ainsi, un patient en arrêt cardiorespiratoire, et enregistré en stade D indique qu'il ne souhaite pas être réanimé. Le personnel médical doit en revanche, tout mettre en œuvre pour la réanimation d'un patient qui serait enregistré en stade A.

- La clairance de la créatinine. En effet, les sujets âgés présentent plus souvent que le reste de la population une insuffisance rénale, parfois sévère, et donc pour qui la prescription de médicaments doit être adaptée. Chez le sujet âgé, la clairance estimée par MDRD semble plus proche de la clairance mesurée par un gold standard comparativement à Cockcroft et Gault (*Froissart et al, 2005*). Plusieurs sociétés savantes et instances de santé recommandent l'utilisation de MDRD pour estimer la fonction rénale des patients âgés. Cependant, pour respecter l'AMM des médicaments, l'adaptation de posologie doit être effectuée selon les RCP, donc selon les résultats de la formule Cockcroft et Gault.
- Les antécédents des patients. En effet, plusieurs études s'accordent à dire que le terrain génétique autant qu'environnemental impacte la prévalence de la démence.

Les autres limites seront discutées ci-après.

III. Évènements indésirables

Bien que l'étude ne montre pas d'augmentation nette du poids du patient, on ne peut pas pour autant négliger celle-ci.

Par ailleurs, il faut prendre en compte plusieurs limites :

- certains patients ont eu une augmentation de poids mais celle-ci pouvait être désirée (cas de patients dont le poids est trop faible)
- la variation du poids est calculée entre le poids à l'admission et le poids le plus récent, il ne tient donc pas compte d'une variation éventuelle entre ces deux points. C'est sûrement pour cela que certains patients ont un poids « égal » : il y aura peut-être eu une variation entre ces deux moments-là mais qui n'est pas mise en évidence.

Plusieurs publications récentes discutent, parallèlement à la modification du métabolisme du glucose et des lipides, de l'effet possible des APA sur le métabolisme de certaines hormones protéiques (notamment la leptine, la ghréline et l'adiponectine) et des répercussions possibles de ces modifications. Bien que l'influence des APA sur la

ghréline et l'adiponectine ne soit pas encore claire, il semblerait qu'ils augmentent les taux de leptine circulante tout en diminuant son action. [64]

IV. Co-médication

L'ajout de benzodiazépines au traitement antipsychotique semble être utile notamment pour diminuer les risques d'apparition des symptômes extrapyramidaux. [65]

C'est sans doute pour cela qu'une forte proportion de patients (64,2%) reçoit ce genre de traitement en plus du traitement antipsychotique.

Il est cependant difficile d'évoquer une « cascade médicamenteuse » puisque rien, dans le dossier patient, ne mentionne d'éventuels effets indésirables du traitement antiparkinsonien.

Bien que peu de complications majeures soient décrites dans les comptes-rendus de recherche, de nombreuses interactions médicamenteuses existent avec quasiment toutes les familles d'antidépresseurs. En effet, le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine et le bupropion, par exemple, sont des inhibiteurs du 2D6 et la rispéridone est un substrat moyen du 2D6.

L'ajout d'antipsychotiques atypiques à un antidépresseur de type ISRS peut augmenter la réponse antidépressive dans un court délai. Ils sont préférés pour la maîtrise de l'anxiété, de l'insomnie, de l'irritabilité et de la perte de poids associées à la dépression. [66]

V. Recommandations

V.1. A court terme

En cas d'agressivité persistante, après échec des mesures non pharmacologiques, dans les formes modérées à sévères de la démence de type Alzheimer, un traitement antipsychotique à faible dose et à court terme pourrait être utilisé lorsqu'il existe un

danger potentiel pour le patient lui-même ou pour autrui. De même, ces médicaments pourraient être administrés, à court terme et à faible dose, lorsque les troubles du comportement s'accompagnent de symptômes psychotiques (délires, hallucinations).

Si des antipsychotiques sont administrés, la durée de traitement devra donc être aussi courte que possible et, surtout, la réévaluation du traitement obligatoire et régulière.

Si l'état du patient se détériore, un changement de molécule doit être envisagé. Si l'état du patient est stable ou s'il s'améliore, un sevrage doit être amorcé.

La prescription d'antipsychotiques chez ces patients doit être le résultat d'une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque. Pour cela, il convient de :

- Réévaluer régulièrement l'indication afin d'éviter tout traitement prolongé injustifié,
- Toujours rechercher la posologie minimale efficace en cas de traitement au long cours (la durée de traitement peut en effet varier de quelques jours à plusieurs années),
- Rechercher à chaque consultation l'apparition d'un syndrome extrapyramidal et de mouvements anormaux et surveiller notamment :
 - l'espace QT à l'ECG surtout avec la rispéridone (examen de routine indispensable en psychiatrie)
 - l'apparition d'effets anti cholinergiques

Ceci est d'autant plus important qu'en gériatrie, ces paramètres sont souvent modulés par le vieillissement naturel (augmentation naturelle de la masse adipeuse, diminution du flux sanguin hépatique...). [67]

Chez les personnes âgées, il est donc indispensable de prendre en compte avant toute prescription les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments ainsi que les données de pharmacovigilance.

Quel que soit le profil de risque potentiel ou avéré des classes thérapeutiques utilisées, un bilan clinique et biologique minimal doit être réalisé régulièrement chez toute personne âgée poly-médicamentée.

Ce bilan comprend notamment :

✚ sur le plan clinique, la surveillance :

- du poids,
- de la pression artérielle (recherche d'une hypotension orthostatique),
- de la fréquence cardiaque

✚ sur le plan biologique, la surveillance :

- du ionogramme sanguin (notamment recherche d'une dyskaliémie),
- de la créatinémie (une créatinémie normale n'exclut pas une éventuelle insuffisance rénale),
- de la clairance de la créatinine (ml/min) évaluée par la formule de Cockcroft & Gault (MDRD) :

$$\text{Clairance de la créatinine} = \frac{(140 - \text{âge du patient (en année)}) \times \text{poids (kg)}}{0,81 \times \text{créatinémie } (\mu\text{mol. L}^{-1})}$$

Chez la femme, clairance de la créatinine x 0,85

Les patients ou leur entourage doivent être incités à informer le médecin de tout événement ou pathologie intercurrente pouvant remettre en cause un équilibre très souvent fragile, et augmenter le risque de détérioration d'une fonction rénale déjà précaire.

Par ailleurs, une attention particulière doit être portée sur le suivi du poids du patient. En effet, le traitement ne doit pas être poursuivi si la prise de poids excède deux kilos en deux mois, du moins chez les personnes à risque (diabétiques, patients ayant un IMC « pré-APA » supérieur à 25, etc...). En effet, l'incidence du diabète est importante (surtout pour l'olanzapine et la clozapine) puisque la prise de poids peut aller jusqu'à 10 kilos en un an, selon une étude récente. **[10]**

De plus, le risque de potentialisation des effets indésirables ne doit pas être négligé, notamment dans les cas suivants :

- lors de l'association à d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques antalgiques, codéine, antihistaminiques de classe 2, autres psychotropes, anticholinergiques) ;
- lors de l'association à des substances anticholinergiques et aux neuroleptiques dits « cachés » (flunarizine, métoclopramide)

V.2. A long terme

Plusieurs mesures sur le plus long terme peuvent accompagner le vieillissement naturel du corps. Si certaines sont déjà bien connues (comme la pratique d'une activité physique régulière), d'autres sont moins courantes, car peu d'études se sont sérieusement penchées sur ces points :

- la consommation d'antioxydants : des résultats sont attendus concernant une association entre vitamine E et sélénium
- la consommation d'huiles de poissons : une carence plasmatique en oméga 3 serait un facteur de risque
- la prescription de certains médicaments tels que les anti-inflammatoires ainsi que les AINS : Les inflammations du cerveau causées par un traumatisme crânien par exemple sont liées à la maladie d'Alzheimer bien qu'il ne soit pas encore clairement établi si l'inflammation en est l'effet ou la cause. La preuve de ces bénéfices n'a malheureusement pas été prouvée par de sérieuses études prospectives.

VI. Un point sur les recherches en cours

Concernant l'avancée des recherches, il semblerait que la destruction du peptide β -amyloïde améliore l'état des malades. Bien que la responsabilité de cette accumulation de plaques du peptide ne soit pas clairement établie, une étude québécoise a montré que la

destruction de ces plaques par des cellules de la microglie (stimulées par le lipide A monophosphoryle ou MPL) conduit à une amélioration des symptômes ainsi qu'une destruction quasi-complète des plaques chez des souris présentant les symptômes de la maladie d'Alzheimer. De plus, le MPL est présent en tant qu'adjuvant dans certains vaccins (contre le papillomavirus, par exemple), c'est pourquoi l'utilisation de ce composé chez l'homme pourrait être envisagée. [68]

Les essais chez l'homme sont d'ailleurs très avancés mais pour un autre composé (le CAD106). Ce composé induit une production d'anticorps contre le peptide β -amyloïde. Cette réaction a été étudiée pendant 3 ans par une équipe suédoise (Institut Karolinska) sur 58 patients atteints de formes modérées de la maladie d'Alzheimer. Les trois quarts des sujets ont présenté une production d'anticorps ainsi qu'une bonne tolérance au traitement. [69]

Tous ces résultats redonnent espoir en la très prochaine mise au point d'un traitement efficace.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Alice GIRARD

TITRE : Place des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge de la démence chez les patients âgés, hébergés en soins de longue durée.
Étude observationnelle rétrospective réalisée au sein de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Canada

CONCLUSION

Il est admis que 70% des résidents vivant en EHPAD sont déments. [70] Les patients ayant une maladie d'Alzheimer sont, comme beaucoup de malades âgés, particulièrement exposés aux psychotropes, et en particulier aux neuroleptiques. [71]

Si cette étude rétrospective a considéré beaucoup de paramètres, elle a néanmoins permis de mettre en lumière quelques résultats importants.

Sur les 379 lits que compte son unité des soins de longue durée, l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (IUGM) héberge 36% de patients dont le traitement comporte ou a comporté des antipsychotiques atypiques (APA).

28% d'entre eux n'avaient pas de traitement à leur admission et seulement 1 patient sur 4 a vu son traitement d'APA stoppé.

13,1% des patients ont un traitement antipsychotique prescrit « à vie » (date d'expiration de l'ordonnance en 2027).

Seuls 18,1% des patients reçoivent un APA pour démence. La majorité des APA (62,7%) ont été prescrits pour des troubles du comportement.

La rispéridone et la quétiapine sont de loin les principes actifs les plus prescrits à l'Institut (elles concernent respectivement 43,1% et 39,4% des patients).

Même si, pour établir une preuve scientifique, il aurait été nécessaire d'obtenir des résultats statistiquement différents sur un objectif unique défini à l'avance, le présent travail et les nombreuses connaissances que j'ai pu acquérir lors cette recherche m'amènent à élargir le sujet.

Si le traitement ponctuel en cas de certains troubles du comportement ou d'acutisation peut s'avérer indispensable, la prescription de neuroleptiques chez les déments ne doit pas devenir un réflexe : il s'agit d'évaluer le rapport bénéfice-risque entre une population fragile et une classe thérapeutique dont les effets indésirables sont non-négligeables.

L'absence de recommandations et de lignes directrices claires dans ce domaine ne sont pas pour faciliter la tâche du personnel soignant.

Même si l'équipe médicale de l'IUGM se réunit très régulièrement pour faire le point sur l'ensemble des patients en SLD, même si une attention toute particulière est portée à l'évolution des symptômes des patients déments, la question de la poly médication chez les personnes âgées et tout ce qu'elle implique (iatrogénie, observance) reste un paramètre difficile à cerner, surtout lorsque le personnel est malheureusement très souvent en sous-nombre pour l'ensemble des patients à prendre en charge.

Sédation excessive, augmentation du risque d'AVC, surmortalité sont autant de points qui auraient également pu être explorés. Par exemple, au cours de ces trois mois d'étude, environ une dizaine de patients sont décédés. L'étude étant déjà complexe et les paramètres à étudier multiples, la cause de ces décès n'a pu être évaluée.

Finalement, ce travail n'en est qu'à ses prémices et a ouvert beaucoup d'autres sujets de réflexion. En effet, la connaissance de l'utilisation des antipsychotiques atypiques en général et plus particulièrement en gériatrie en est encore au stade de la découverte et il faudra sûrement plusieurs années encore avant d'établir des lignes directrices claires quant à l'utilisation et au suivi de tels médicaments dans cette population.

Cette étude a permis la construction et l'utilisation en pratique d'un petit guide (annexe 6 p111) sur l'utilisation et la prescription des antipsychotiques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 5/11/2014

LE DOYEN

Professeur Christophe RIBUOT



LE PRESIDENT DE LA THESE


Professeur Jean CALOP

BIBLIOGRAPHIE - WEBOGRAPHIE

- [1] Gallez C. *Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées* Rapport de l'assemblée nationale n° 2454, juillet 2005
- [2] Bharucha AJ, Pandav R, Shen C, Dodge HH, Ganguli M. *Predictors of nursing facility admission : a 12-year epidemiological study in the United States*. J Am Geriatr Soc 2004; 52 (3) : 434-439
- [3] Haute Autorité de Santé. *Améliorer la prescription des psychotropes chez les personnes âgées* Rapport 2007, HAS, 2007
- [4] Haute Autorité de Santé. *Améliorer la prescription des psychotropes chez les personnes âgées* Bilan d'étape 2008. HAS, 2008
- [5] Haute Autorité de santé. *Programme Alerte et maîtrise de l'iatrogénie des neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer*. HAS, 2010 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_891528/programme-ami-alerte-maitrise-iatrogenie-alzheimer
- [6] Olié, J.P., *Les effets indésirables des neuroleptiques*. Vol. XVI. 1990: L'Encéphale
- [7] Ginestet, D., *Guide du bon usage des psychotropes*. 1997: Doin Editions
- [8] Delay J., Deniker P. *Utilisation thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective 4560RP* psychol 1952; 110 : 112-7
- [9] Champoux N., Monette J., Monette M., Galbaud du Fort G., Wolfson C., Le Cruguel J-P. « *Use of neuroleptics : Study of institutionalized elderly in Montreal, Québec* ». Canadian Family Physician-Le Médecin de famille canadien Vol. 51 Mai 2005 : p.697-705
- [10] Flamand-Villeneuve J. « *Les perturbations métaboliques liées à la prise d'antipsychotiques de seconde génération : revue de littérature et prise en charge* ». Pharmactuel Vol.43 N°2 Avril-Mai-Juin 2010 : p.91-101
- [11] Richelson E. *Preclinical pharmacology of neuroleptics: focus on new generation compounds* J Clin Psychiatry. 1996 ;57(suppl11) :4-11

- [12] Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators*. *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia*. N Engl J Med. 2005 Sep 22; 353(12):1209-23
- [13] Public Statement, 9 mars 2004, via <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/085604en.pdf>
- [14] Green B. *Focus on quetiapine*. Curr Med Res Opin. 1999;15(3):145-51
- [15] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/xeroquel_-_ct-9399.pdf
- [16] Copolov DL, Link CG, Kowalcyk B. *A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia*. Psychol Med. 2000 Jan;30(1):95-105.
- [17] Peuskens J, Link CG. *A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia*. Acta Psychiatr Scand. 1997 Oct;96(4):265-73.
- [18] Keller R, Mongini F. *Switch to quetiapine in antipsychotic agent-related hyperprolactinemia*. Neurol Sci. 2002 Dec;23(5):233-5.
- [19] Simon V, van Winkel R, De Hert M. *Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review*. J Clin Psychiatry. 2009 Jul; 70(7):1041-50
- [20] Cheer SM, Wagstaff AJ. *Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia*. CNS Drugs. 2004;18(3):173-99.
- [21] Miller DD, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL, et al. *Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial*. Br J Psychiatry. 2008 Oct;193(4):279-88.
- [22] Copolov DL, Link CG, Kowalcyk B. *A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia*. Psychol Med. 2000 Jan;30(1):95-105.

- [23] Peuskens J, Link CG. *A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia*. Acta Psychiatr Scand. 1997 Oct;96(4):265-73.
- [24] Keller R, Mongini F. *Switch to quetiapine in antipsychotic agent-related hyperprolactinemia*. Neurol Sci. 2002 Dec;23(5):233-5.
- [25] Newcomer JW. *Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence*. J Clin Psychiatry. 2007;68 Suppl 1:20-7.
- [26] Newcomer JW, Haupt DW. *The metabolic effects of antipsychotic medications*. Can J Psychiatry. 2006 Jul;51(8):480-91.
- [27] Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, et al. *Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia*. CNS Drugs. 2006;20(5):389-409.
- [28] Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. *Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin2 pKi values*. J Pharmacol Exp Ther. 1989 Oct;251(1):238-46)
- [29] Cheer SM, Wagstaff AJ. *Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia*. CNS Drugs. 2004;18(3):173-99)
- [30] Kapur S., McClelland R.A., Vanderspek S.C. et coll. *Increasing D₂ affinity results in the loss of clozapine's atypical antipsychotic action*. Neuroreport 2002 ; 13 : 831-835.
- [31] Bakchine S., Habert M-O. « *Classification des démences : aspects nosologiques* » Médecine Nucléaire 31 (2007) p.278–29
- [32] Micieli G. *Vascular dementia*. Neurol Sci 2006; (27 Suppl 1) : S37–9.
- [33] De la Torre JC. *Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence*. Stroke 2002; 33 (4): p.1152–62
- [34] HAS/Service des bonnes pratiques professionnelles/mai 2009 via http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-argumentaire.pdf
- [35] Zaccai J, McCracken C, Brayne C. *A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies*. Age Ageing 2005;34(6):561–6.

- [36] McKeith I, Perry E, Aarsland D. *Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum*. *Neurology* 2006;67(11):1931–4.
- [37] McKeith IG. *Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop*. *J Alzheimers Dis* 2006;9(3 Suppl):417–23.
- [38] Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C. *Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study*. *Ann Neurol* 2005;58(5):773–6.
- [39] Duyckaerts C. “*Nosology of dementias: the neuropathologist's point of view.*” *Rev Neurol (Paris)* 2006 ; 162(10) : p.921–8
- [40] <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/24086/ch03.html#d0e417>
- [41] Voyer P. (2006). *Soins infirmiers aux aînés en perte d'autonomie : une approche adaptée au CHSLD. Chapitre 2 Les démences*. p. 15-20. Saint Laurent, Québec : Éditions du Renouveau Pédagogique
- [42] Colerick EJ, George LK. *Predictors of institutionalization among caregivers of patients with Alzheimer's disease*. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 492–498.
- [43] <http://erpi.com/elm/6574.7169644398843329300.pdf>
- [44] Gibert P, Malot J, Gavazzi G. *Guide de prescription chez les personnes âgées*, PRESCRIP-REF 001 – V1 février 2011
- [45] Léger S, *Impact d'un programme d'éducation des patients sous traitement anti-vitamine K sur les attitudes de prévention vis à vis du risque iatrogène* Thèse doctorat d'état en pharmacie, 2002
- [46] Ferchichi S, Antoine V. *Appropriate drug prescribing in the elderly*. *Rev Med Interne*. 2004 ;25(8):582-90
- [47] Onder G, Landi F, Cesari M, Gambassi G, Carbonin P, Bernabei R; *Investigators of the GIFA Study*. *Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly*. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 ;59(2):157-62. Epub 2003 May 7

- [48] Hajjar ER, Hanlon JT, Sloane RJ, Lindblad CI, Pieper CF, Ruby CM, Branch LC, Schmader KE. *Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge*. J Am Geriatr Soc. 2005 ;53(9):1518-23
- [49] Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, Benser M, Edmondson AC, Bates DW. *Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes*. Am J Med. 2000; 1;109(2):87-94
- [50] Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH *Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts*. Arch Intern Med. 2003 Dec 8-22;163(22):2716-24. Erratum in: Arch Intern Med. 2004 Feb 9;164(3):298
- [51] Steinman MA, Rosenthal GE, Landefeld CS, Bertenthal D, Kaboli PJ [Agreement between drugs-to-avoid criteria and expert assessments of problematic prescribing](#). Arch Intern Med. 2009 Jul 27;169(14):1326-32
- [52] McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. *Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel*. CMAJ. 1997 Feb 1;156(3):385-91. CMAJ. 1997 Feb 1;156(3):385-91
- [53] Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. *Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool*. Can J Clin Pharmacol. 2000 Summer;7(2):103-7
- [54] Laroche ML, Charmes JP, Merle L. *Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list*. Eur J Clin Pharmacol. 2007 Aug;63(8):725-31. Epub 2007 Jun 7
- [55] Steinman MA, Rosenthal GE, Landefeld CS, Bertenthal D, Sen S, Kaboli PJ. [Conflicts and concordance between measures of medication prescribing quality](#). Med Care. 2007 Jan;45(1):95-9
- [56] Steinman MA, Rosenthal GE, Landefeld CS, Bertenthal D, Kaboli PJ [Agreement between drugs-to-avoid criteria and expert assessments of problematic prescribing](#). Arch Intern Med. 2009 Jul 27;169(14):1326-32

- [57] Paul G. Shekelle, MD, PhD; Catherine H. MacLean, MD, PhD; Sally C. Morton, PhD; and Neil S. Wenger, MD. *Assessing Care of Vulnerable Elders: Methods for Developing Quality Indicators*. *Ann Intern Med*. 2001;135:647-652
- [58] Lang PO, Hasso Y, Belmin J, Payot I, Baeyens JP, Vogt-Ferrier N, Gallagher P, O'Mahony D, Michel JP. *Can J Public Health*. *START: adaptation of a French language screening tool for detecting inappropriate prescriptions in older people*. 2009 Nov-Dec;100(6) : 426-31.
- [59] Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. *STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment)*. *Consensus validation*. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008 Feb;46(2) : 72-83
- [60] Gibert P, Mallot J, Calop J, Gavazzi G. *Modalités de prescription des médicaments aux personnes âgées*. <http://www.amc69.fr/PDF/prescriptions-medicamenteuses-personnes-agees.pdf>
- [61] Patterson JS, Gauthier S, Howard B, Carole A, Feightner W. J, Feldman H, Hogan B. « *Diagnostic, évaluation et traitement de la démence : conclusions de la conférence canadienne de consensus sur la démence* » *CMAJ*, 12 suppl Juin 1999;160
- [62] Roland M. « *Approches thérapeutiques non médicamenteuses* » *MinervaF* 2002;1(1) : 9-11
- [63] Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, Randeep G, Juszcak E, Yu LM, Jacoby R. « *dementia antipsychotic withdrawal trial* ». *Lancet Neurology* Vol. 8 issue 2, Février 2009 : p.151-157
- [64] Morris JC. “ *The nosology of dementia*”. *Neurol Clin* Nov 2000 ; 18 (4) : p.773–88
- [65] HAS/Service des bonnes pratiques professionnelles/mai 2009 via http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-argumentaire.pdf
- [66] J.D. Guelfi et col. « *Critères diagnostiques* » American Psychiatric Association. 1996, Masson, Paris.

[67] Bergeron J, Mallet L, Papillon-Ferland L. « *Principes d'évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie : illustration à l'aide d'un cas de patient* » Pharmactuel Vol. 41, suppl (1) Septembre 2008 : p.11-25

[68] Michaud JP, Hallé M, Lampron A, Thériault P, Préfontaine P, Filali M, Tribout-Jover P, Lanteigne AM, Jodoin R, Cluff C, Brichard V, Palmantier R, Pilorget A, Larocque D, Rivest S. *Toll-like receptor 4 stimulation with the detoxified ligand monophosphoryl lipid A improves Alzheimer's disease-related pathology*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Jan 15

[69] Winblad B, Andreasen N, Minthon L, Floesser A, Imbert G, Dumortier T, Maguire RP, Blennow K, Lundmark J, Staufenbiel M, Orgogozo JM, Graf A. *Safety, tolerability, and antibody response of active A β immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study*. Lancet Neurol. 2012 Jul;11(7):597-604

[70] Direction Générale de la Santé, France-Alzheimer, Association Francophone des Droits de l'Homme Agé (AFDHA) – *Alzheimer, l'éthique en question*, p 44

[71] Hebert-Demay M, *Prescription de neuroleptiques chez les patients déments : recommandations et réalités pratiques*. 2010

ANNEXES

Annexe 1 : CRITERES DU NINCDS-ADRDA

- Les critères pour le diagnostic clinique de "Maladie d'Alzheimer probable" sont :
 - Une démence diagnostiquée sur les données de la clinique et documentée par une échelle de type "mini mental status", échelle de démence de Blessed ou autre confirmée ultérieurement par des tests neuropsychologiques appropriés.
 - Des altérations portant sur au moins 2 fonctions cognitives.
 - Une diminution progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives.
 - L'absence de troubles de la conscience.
 - Un début entre 40 et 90 ans, le plus souvent après 65 ans, et une absence d'affections systémiques ou cérébrales qui pourraient, directement ou indirectement, être responsables d'altérations mnésiques ou de troubles cognitifs.

- Le diagnostic de "Maladie d'Alzheimer probable" est basé sur :
 - La présence d'une aphasia, d'une apraxie, d'une agnosie.
 - Une réduction des activités quotidiennes et des perturbations comportementales.
 - Des antécédents familiaux de troubles similaires, surtout si une confirmation histologique a été apportée.
 - Les résultats des examens paracliniques : pas d'anomalie du LCR à l'examen usuel, EEG normal ou présentant des altérations non spécifiques (ondes lentes), mise en évidence d'une atrophie cérébrale au scanner X, atrophie progressant sur plusieurs examens consécutifs.

- D'autres manifestations cliniques sont compatibles avec le diagnostic de "Maladie d'Alzheimer probable", après exclusion des autres causes de démence :
 - Présence de plateaux dans la progression de la maladie.
 - Symptômes associés de dépression, insomnie, incontinence, délire, illusions, hallucinations, exacerbation brutale de manifestations verbales, émotionnelles ou physiques, troubles sexuels, amaigrissement, anomalies neurologiques notamment lorsque la maladie est à un stade avancé (hypertonie, myoclonies, troubles de la marche...). Crises épileptiques possibles à un stade avancé.
 - Scanner X normal pour l'âge.

Annexe 1 : (suite)

- Éléments qui plaident contre le diagnostic de "Maladie d'Alzheimer probable" :
 - Début soudain.
 - Signes neurologiques focaux (hémiparésie, déficit sensitif, déficit du champ visuel), troubles de la coordination survenant précocement en cours d'évolution.
 - Crises d'épilepsie ou troubles de la marche dès le début de la maladie.

- Le diagnostic de "Maladie d'Alzheimer possible" peut être porté :
 - Sur la base d'un syndrome démentiel, en l'absence d'autres étiologies reconnues de démence (affections neurologiques, psychiatriques ou maladie générale) et en présence de formes atypiques dans leur mode de début, leur présentation clinique ou leur évolution.
 - En présence d'une seconde affection générale ou neurologique, qui pourrait causer la démence mais qui n'est pas considérée comme actuellement et dans le cas considéré responsable de cette démence.
 - Dans le cadre de la recherche clinique, ce diagnostic doit être retenu lorsqu'un déficit cognitif est isolé et s'aggrave progressivement en l'absence d'autre cause identifiable.

- Les critères pour le diagnostic de "Maladie d'Alzheimer certaine" sont :
 - Les critères cliniques pour le diagnostic de Maladie d'Alzheimer probable.
 - La mise en évidence d'altérations histopathologiques caractéristiques obtenues par biopsie ou autopsie.

Annexe 2 : Critères diagnostiques selon le type de démence

Démence	Critères diagnostiques recommandés
Maladie d'Alzheimer	Critères du DSM-IV-TR ou critères du NINCDS-ADRDA
Démence vasculaire	Critères du NINDS-AIREN ou critères du DSM-IV-TR
Démence à corps de Lewy	Critères diagnostiques de Mc Keith, 2005
Démence associée à la maladie de Parkinson	Critères diagnostiques de Mc Keith, 2005
DLFT	Critères diagnostiques de Neary <i>et al.</i> , 1998

Annexe 3 : Les principales interactions médicamenteuses recensées chez la personne âgée

Syndromes cliniques	Interactions médicamenteuses
Hémorragie sous AVK	AVK + AINS forte dose
	AVK + miconazole
	AVK + inhibiteurs enzymatiques
	AVK + Antibiotiques (fluoroquinolones, macrolides...)
	AVK + paracetamol > 4 g/j > 4 jours
Bradycardie	Bradycardisants +/- hypokaliémiants +/- médicaments allongeant le QT
Insuffisance rénale	Diurétiques + IEC ou ARA II
	AINS + IEC ou ARA II
	Association de médicaments néphrotoxiques
	Néphrotoxiques + Diurétiques, IEC ou ARA II

Annexe 4 : Les 10 principaux effets indésirables rencontrés chez la personne âgée

Syndromes cliniques	Médicaments les plus fréquemment impliqués
Hémorragie / Anémie	AINS, aspirine
	AVK + interactions AVK
Hypotension orthostatique	Antihypertenseurs
	Alpha-bloquants
	Dérivés nitrés
	Antidépresseurs imipraminiques
	Antiparkinsonien
	Neuroleptiques
Troubles du rythme / Bradycardie / Torsades de pointe / Hausse QT	Anti-arythmiques classe Ia, III (amiodarone)
	Béta-bloquants
	Digitaliques
	Inhibiteurs calciques (verapamil, diltiazem)
	Neuroleptiques
	Antidépresseurs
	Macrolides, Fluoroquinolones
Insuffisance rénale aigue fonctionnelle	AINS
	Diurétiques
	IEC, ARA II
Hyponatrémie	Diurétiques
	IEC, ARA II
	Antidépresseurs (ISRS+)
	Inhibiteurs de la pompe à protons
Dyskaliémie	Diurétiques
	Laxatifs stimulants
	Amphotéricine B IV
	Kayexalate®
	Glucocorticoïdes
	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
	Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II
Confusion / somnolence	Antalgiques palier II et III
	Benzodiazépines à demi-vie longue
	Neuroleptiques
	Hyponatrémiant
	Hypoglycémiant
Syndrome extrapyramidal	Neuroleptiques (typiques) et neuroleptiques cachés (metoclopramide, domperidone)
	Antidépresseurs ISRS
Rétention urinaire	Anticholinergiques
	Morphinomimétiques / Sympathomimétiques alpha

Annexe 5 : Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation / 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.

Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, poser les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage / 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare Citron Fauteuil
12. Fleur Clé Tulipe
13. Porte Ballon Canard

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul / 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. 93

15. 86

16. 79

17. 72

18. 65

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?

Rappel / 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

11. Cigare Citron Fauteuil

12. Fleur Clé Tulipe

13. Porte Ballon Canard

Langage / 8

Montrer un crayon. 22. *Quel est le nom de cet objet ?*

Montrer votre montre. 23. *Quel est le nom de cet objet ?*

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,

26. Pliez-la en deux,

27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

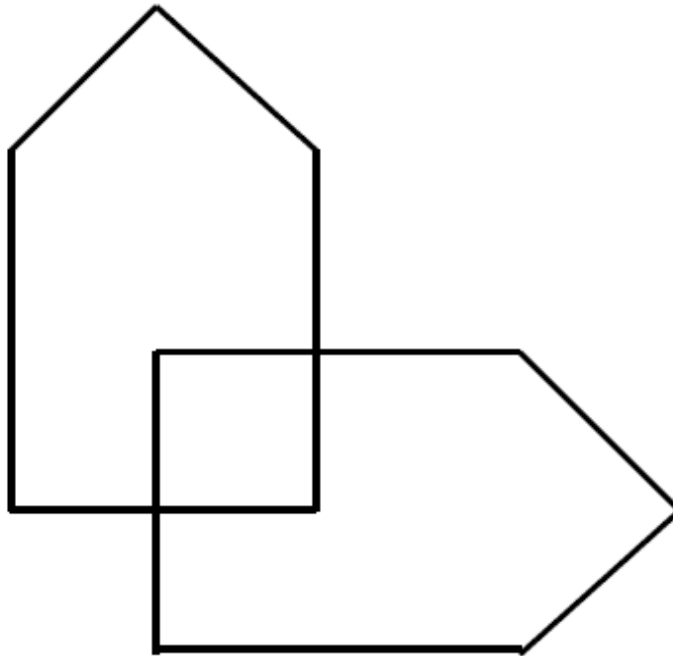
Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière ».

Praxies constructives / 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »



Annexe 6 : Guide pratique de l'utilisation des antipsychotiques atypiques

Demeurer vigilant...


Effets indésirables fréquents, par molécule d'APA

	Oxapiline	Clomazine	Quétiapine	Risperidone
Peso de poids	+++	+++	++	++
Incidence du diabète	++	++	±	±
Détérioration du profil lipidique	++	++	±	±
Symptômes extra-pyramidaux	±	Apparaissent à des doses > 15mg	±	Apparaissent à des doses > 6mg
Augmentation du QT	++	±	++	++

+++ : effet très fréquent
 ++ : effet fréquemment
 ± : effets atypiques

À ne pas négliger!!!


- Toujours privilégier la dose minimale efficace
- Mesurer tous pharmacocinétiques
- Règle de l'entourage
- Suivi de comportement via les grilles prévues à cet effet
- Suivi en service spécialisé (psycho gériatrie, infirmière spécialisée)
- MMSE régulier



Les antipsychotiques atypiques

Aide-mémoire

AFFILIÉ A



©Alice Grant, 2010

Un nouveau traitement antipsychotique?

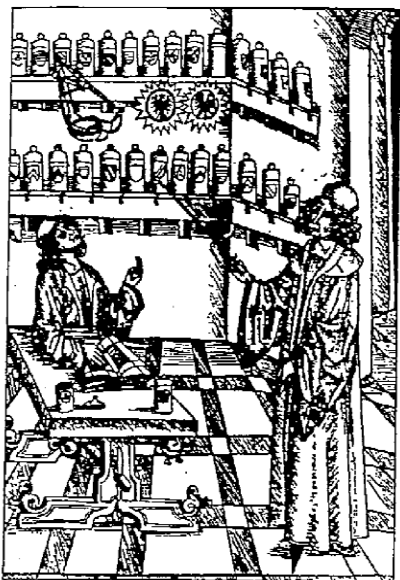
Tableau récapitulatif des suivis biologiques à effectuer

	Base	4 sem	8 sem	12 sem	Trimestriel	Annuel	Aut 5 ans
Histoire personnelle et familiale	+						
Poids (DSK)	+				+		
Taux de sucre	+					+	
Taux cholestérol + ECG	+					+	
Cholestérol à jeun	+						
IBAS	+						
Enzymes hépatiques	+						
Profil lipidique à jeun	+						

Prescription dépendante du tx initial

Interactions médicamenteuses potentielles liées aux APA

Famille de molécules	Exemple	Mécanisme	Résultat observé
Agents anticholinergiques	Anticholinergiques antiparkinsoniens	Action adhésive	Augmentation des effets extrapyramidaux anticholinergiques
Antidépresseurs	IMAO, ISRS	Inhibition métabolique de métabolisme	Élévation possible des effets toxiques (SYP, autochtones, ...)
Thrombolytiques	Leifem	Augmentation de la concentration plasmatique des APA	Augmentation de la toxicité (surtout)
Anticoagulants	Warfarine	Déplacement des APA	Pas d'effet des APA
Anticonvulsifs	Carbamazépène	Augmentation de métabolisme enzymatique des APA, augmentation de risque d'agranulocytose (notamment avec la clozapine)	Déclin des taux sériques d'APA, augmentation des symptômes potentiels



Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



THESE SOUTENUE PAR : Alice GIRARD

**TITRE : Place des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge de la démence
chez les patients âgés, hébergés en soins de longue durée
Étude observationnelle rétrospective réalisée au sein de l'Institut Universitaire de
Gériatrie de Montréal, Canada**

RESUME

Il est admis que 70% des résidents vivant en EHPAD sont déments. [70] Les patients ayant une maladie d'Alzheimer sont, comme beaucoup de malades âgés, particulièrement exposés aux psychotropes, et en particulier aux neuroleptiques. [71]

Si cette étude rétrospective a considéré beaucoup de paramètres, elle a néanmoins permis de mettre en lumière quelques résultats importants.

Sur les 379 lits que compte son unité des soins de longue durée, l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (IUGM) héberge 36% de patients dont le traitement comporte ou a comporté des antipsychotiques atypiques (APA).

Seuls 18,1% de ces patients reçoivent un APA pour démence. La majorité des APA (62.7%) ont été prescrits pour des troubles du comportement.

La rispéridone et la quétiapine sont de loin les principes actifs les plus prescrits à l'Institut (elles concernent respectivement 43.1% et 39.4% des patients).

MOTS CLEFS : antipsychotiques atypiques, gériatrie, démence, soins de longue durée

THESE SOUTENUE LE : 03 octobre 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

- Monsieur le Professeur Jean CALOP (Président du jury et Directeur de thèse)
- Madame le Docteur Sabine DREVET
- Madame le Docteur Prudence GIBERT
- Monsieur le Docteur Raphaël GONON