

Symptômes Psychologiques et Comportementaux dans les maladies neurocognitives & Déprescription

Dr Camille SCHWAB

Maitresse de conférence des Universités – Pharmacienne Hospitalière

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint Antoine

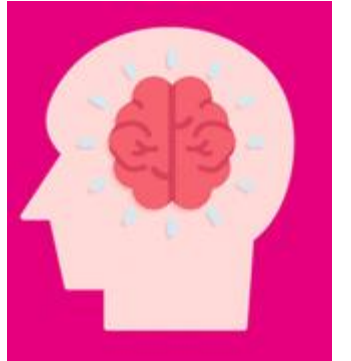
Faculté de Pharmacie, Département d'enseignement de pharmacie clinique

Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP), INSERM UMR 1018

AP-HP Université Paris Saclay

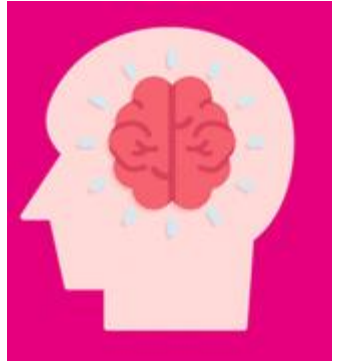
Les Maladies neurocognitives

- Réduction acquise, significative et évolutive des capacités cognitives
 - Attention
 - Fonctions exécutives
 - Mémoires
 - Langage
 - Praxies, Gnosies
 - Cognition sociales



Les Maladies neurocognitives

- Réduction acquise, significative et évolutive des capacités cognitives
 - Attention
 - Fonctions exécutives
 - Mémoires
 - Langage
 - Praxies, Gnosies
 - Cognition sociales
- Maladie d'Alzheimer (60 %)
- Démence à corps de Lewy (15-20 %)
- Démence parkinsonienne
- Dégénérescence lobaire fronto-temporale
- Maladie d'origine vasculaire



Les symptômes psychologiques et comportementaux

- 60 % des patients atteints de maladies neurocognitives
- Symptômes psychologiques et comportementaux (SPC) = symptômes neuropsychiatriques (SNP)
 - Troubles du comportement, de l'humeur, de la pensée ou de la perception
 - Agitation, agressivité, symptômes dépressifs, euphorie, idées délirantes, hallucinations, désinhibition
 - Troubles des conduites instinctuelles : alimentation et sommeil

→ Aspects les plus perturbateurs de ces maladies

- Impacts péjoratifs sur le patient, les aidants naturels et professionnels, les systèmes de santé
- Principales causes de dépendance et d'invalidité

Cas clinique

- Madame B, 81 ans
- **Antécédents :**
 - Maladie à corps de Lewy diagnostiquée il y a 2 ans
 - Hallucinations visuelles fluctuantes, troubles du sommeil
 - Parkinsonisme discret
 - Agitation nocturne

Cas clinique

- Madame B, 81 ans
- Antécédents :
 - Maladie à corps de Lewy diagnostiquée il y a 2 ans
 - Hallucinations visuelles fluctuantes, troubles du sommeil
 - Parkinsonisme discret
 - Agitation nocturne
- **Traitements à domicile :**
 - Rivastigmine patch
 - L-Dopa
 - Amlodipine
 - Vitamine D

Cas clinique

Traitements à domicile	Justification
Rivastigmine patch	Prise en charge des hallucinations
L-Dopa	Prise en charge du parkinsonisme discret
Amlodipine	HTA ? Revoir les antécédents
Vitamine D	Prévention fracture ostéoporotique chez femme âgée

Cas clinique

- Madame B, 81 ans
- Antécédents :
 - Maladie à corps de Lewy diagnostiquée il y a 2 ans
 - Hallucinations visuelles fluctuantes, troubles du sommeil
 - Parkinsonisme discret
 - Agitation nocturne
- Traitements à domicile :
 - Rivastigmine patch
 - L-Dopa
 - Amlodipine
 - Vitamine D
- **Évolution récente**
 - Aggravation des hallucinations et de l'agitation → le médecin traitant prescrit Risperidone 0,5 mg x 2/j

Risperidone

- Seul antipsychotique avec l'AMM « agitation dans la démence »
- Efficacité modeste
- Antipsychotique de 2ème génération avec le plus d'effets indésirables
 - Syndrome extra-pyramidal
 - Risque parmi les plus élevé d'AVC
- Faible activité anticholinergique

Quelles options avant d'envisager un antipsychotique ?

Hallucinations ou délire :

Une cause secondaire est retrouvée
(psychiatriques, infectieuse, médicamenteuse,
troubles sensoriels, etc.)

Nouvelles recommandations pour la prise en charge des Symptômes Psychologiques et Comportementaux (SPC) dans les maladies neurocognitives

Maladies neurodégénératives : la prise en charge non médicamenteuse recommandée en première ligne des symptômes neuropsychiatriques (l'Encéphale)

Guidelines for the management of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD), NHS Foundation Trust

Quelles options avant d'envisager un antipsychotique ?

Examine and treat any causative problems:

Physical problems e.g. infection (NB UTI), pain/discomfort, constipation, other illness.

Activity-related e.g. dressing, washing

Intrinsic to dementia e.g. wandering

Depression – consider SSRI / mirtazapine
- monitor for hyponatraemia & any initial ↑ in agitation

Anxiety – consider SSRI - monitor for hyponatraemia & any initial ↑ in agitation. If severe and SSRI not beneficial, consider short term use of benzodiazepine.

Insomnia – use sleep hygiene methods
Consider a 2-3 week trial of a short acting hypnotic or melatonin.

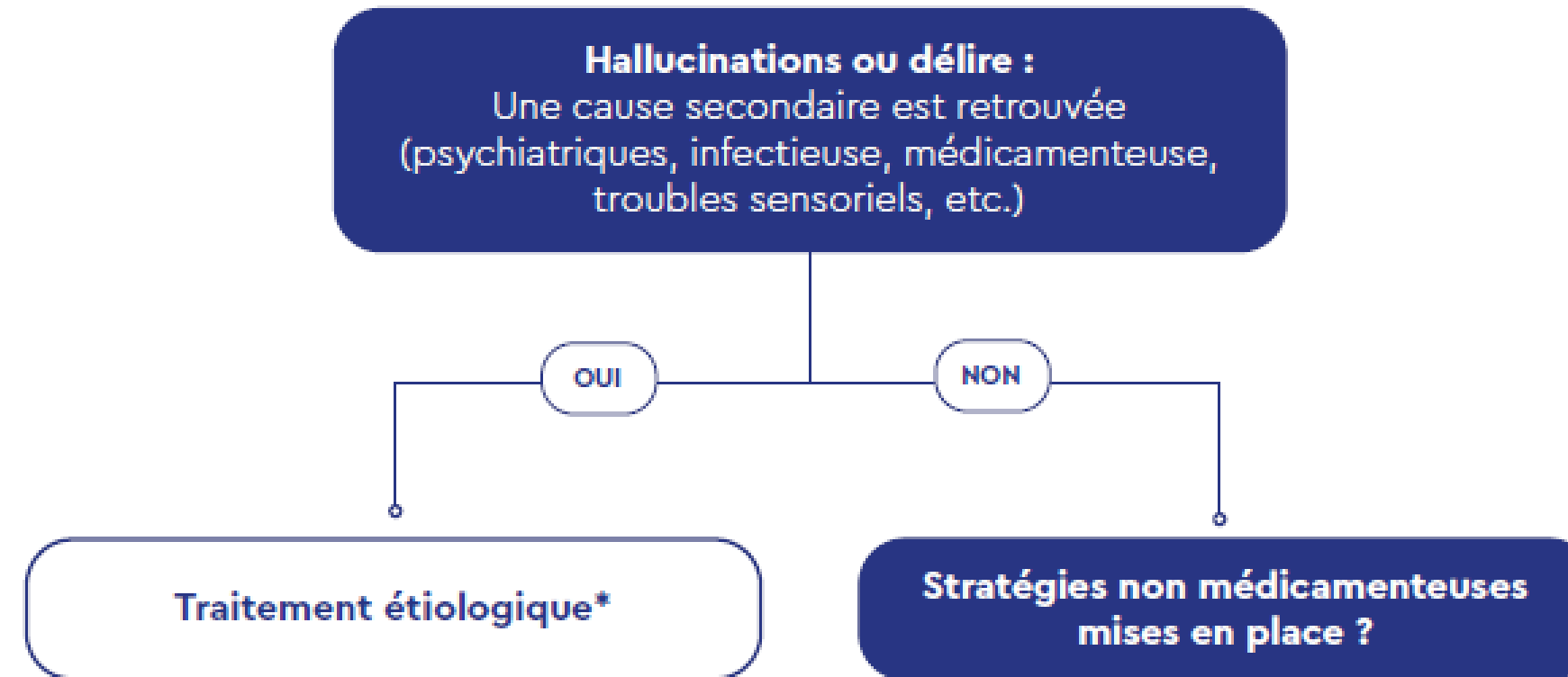
Hallucinations ou délire :
Une cause secondaire est retrouvée
(psychiatriques, infectieuse, médicamenteuse,
troubles sensoriels, etc.)

OUI

Traitement étiologique*

Nouvelles recommandations pour la prise en charge des Symptômes Psychologiques et Comportementaux (SPC) dans les maladies neurocognitives
Maladies neurodégénératives : la prise en charge non médicamenteuse recommandée en première ligne des symptômes neuropsychiatriques (l'Encéphale)
Guidelines for the management of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD), NHS Foundation Trust

Quelles options avant d'envisager un antipsychotique ?



Nouvelles recommandations pour la prise en charge des Symptômes Psychologiques et Comportementaux (SPC) dans les maladies neurocognitives
Maladies neurodégénératives : la prise en charge non médicamenteuse recommandée en première ligne des symptômes neuropsychiatriques (l'Encéphale)
Guidelines for the management of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD), NHS Foundation Trust

Traitements non pharmacologiques

- **Interventions non médicamenteuses (INM)**
 - « Interventions sur la qualité de vie, sur le langage (orthophonie), sur la cognition (stimulation cognitive, revalidation cognitive), sur la stimulation sensorielle, sur l'activité motrice, sur les activités occupationnelles. » HAS (2018)
 - « Méthode de santé référencée, efficace, non invasive, personnalisée et encadrée par un(e) professionnel(le) qualifié(e). » *Non-Pharmacological Intervention Society* (2003)
- **Interventions avec les niveaux de preuves les plus élevées**
 - Musicothérapie
 - Activité physique adaptée
 - Interventions de sensibilisation, formation ou éducation
- **Sur l'agitation et l'agressivité** : Aromathérapie, acupuncture, bain thermal, musicothérapie, massage, sensibilisation et éducation
- **Sur l'anxiété et la dépression** : Musicothérapie, luminothérapie

Musicothérapie

- Musicothérapie active

Exemple de déroulement d'un protocole de musicothérapie active:

→ conduit par 2 musicothérapeutes (Gómez Gallego et al., 2017⁵)

- **Étape 1** : Musique de bienvenue (présentation des participants).
- **Étape 2** : Accompagnement rythmique (taper le rythme avec les mains, jouer d'un instrument),
- **Étape 3** : Mouvements adaptés à la musique (bras, jambes, danse avec des objets),
- **Étape 4** : Deviner certaines musiques,
- **Étape 5** : Musique de fin avec possibilité d'individualisation des morceaux choisis.

- Musicothérapie passive

- Formation en musicothérapie fortement conseillée

Musicothérapie

- Intervention recommandée pour réduire les SPC
 - dépression, anxiété, symptômes d'agitation et apathie
- Spécificité de l'intervention musicale active à visée thérapeutique :
 - favoriser l'autonomie décisionnelle

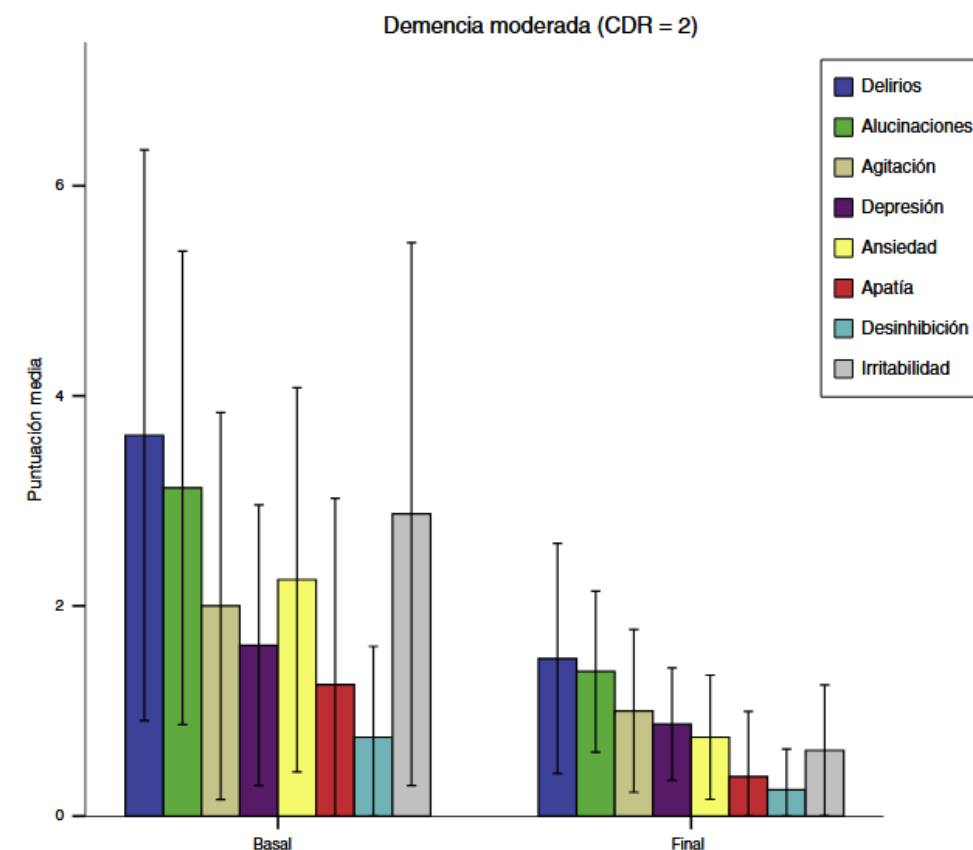


Figura 3 Cambios en las puntuaciones de los síntomas NPI en el grupo de demencia moderada.

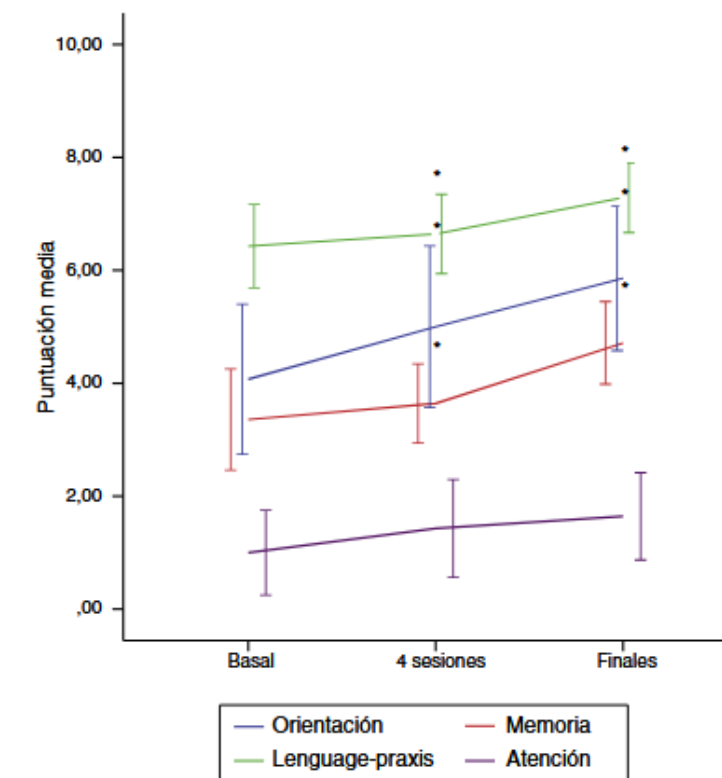


Figura 1 Cambios en las puntuaciones de los dominios del MMSE.

Activité physique adaptée (APA)

- « *Pratique dans un contexte d'activité du quotidien, de loisir, de sport ou d'exercices programmés, des mouvements corporels produits par les muscles squelettiques, basée sur les aptitudes et les motivations des personnes ayant des besoins spécifiques qui les empêchent de pratiquer dans des conditions ordinaires* ». Décret de décembre 2016 du ministère de la santé
- Doit être adaptée aux ressources fonctionnelles et aptitudes du patient
- Exemples : exercices de résistances physique, renforcement musculaire, équilibre ou aérobic
- Niveau de preuves les plus élevés sur l'agitation et l'apathie

Activité physique adaptée (APA)

Tests de performance physique : vitesse de marche, équilibre et force des membres inférieurs

Table 2 The effects of an exergame intervention and a music intervention on measured outcomes

Variable	Intervention (n = 23)		Control (n = 22)		P	F	η^2_p
	Pre test (mean ± SD)	Post test (mean ± SD)	Pre test (mean ± SD)	Post test (mean ± SD)			
SPPB	5.5 ± 1.9	8.5 ± 2.5	5.2 ± 2.9	3.8 ± 2.5	< 0.001*	72.1	0.64
Gait speed (m/s)	0.6 ± 0.2	0.8 ± 0.3	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2	< 0.001*	29.3	0.41
SRTT (ms)	2827.1 ± 1884.1	1426.6 ± 333.1	4551.1 ± 4243.6	5292.9 ± 4893.4	< 0.001*	38.8	0.51
MoCA	9.4 ± 4.1	12.1 ± 5.2	8.5 ± 5.2	5.7 ± 4.0	< 0.001*	24.4	0.38
NPI	11.4 ± 12.8	6.6 ± 11.4	8.4 ± 7.4	16.1 ± 15.1	0.165	2.0	0.05
CSDD	7.0 ± 6.4	3.0 ± 4.4	5.3 ± 4.5	9.3 ± 6.7	< 0.001*	28.8	0.43
DQoL	2.7 ± 0.7	3.5 ± 0.9	3.0 ± 0.9	3.0 ± 0.9	0.012	6.9	0.16
ADL	9.0 ± 2.1	9.0 ± 2.3	10.1 ± 2.8	11.4 ± 3.4	0.008	7.7	0.16

*Significant when $P < 0.00625$ (0.05/8 comparisons) using Quade's non-parametric analyses of covariance with post test scores as dependent variables, groups as independent variables, and baseline scores as covariates. ADL, activities of daily living (range = 6 to 24 with higher scores indicating higher dependency in activities of daily living); CSDD, Cornell scale for depression in dementia (range = 0 to 38, and a score below 6 is associated with absence of depressive symptoms, and scores above 10 indicate probable major depression); DQoL, Dementia Quality of Life (scores range from 1 (poor QoL) to 5 (excellent QoL)); MoCA, Montréal Cognitive Assessment (total scores range from 0 to 30 with lower scores indicating more cognitive impairment); NPI, Neuropsychiatric Inventory (12-item score with a range of 0 to 12 per item); SPPB, Short Physical Performance Battery (total scores range from 0 to 12 with lower scores indicating a higher risk and a score lower than 10 indicates one or more mobility limitations); SRTT, step reaction time test (lower values indicate a faster reaction time)

Temps de réaction

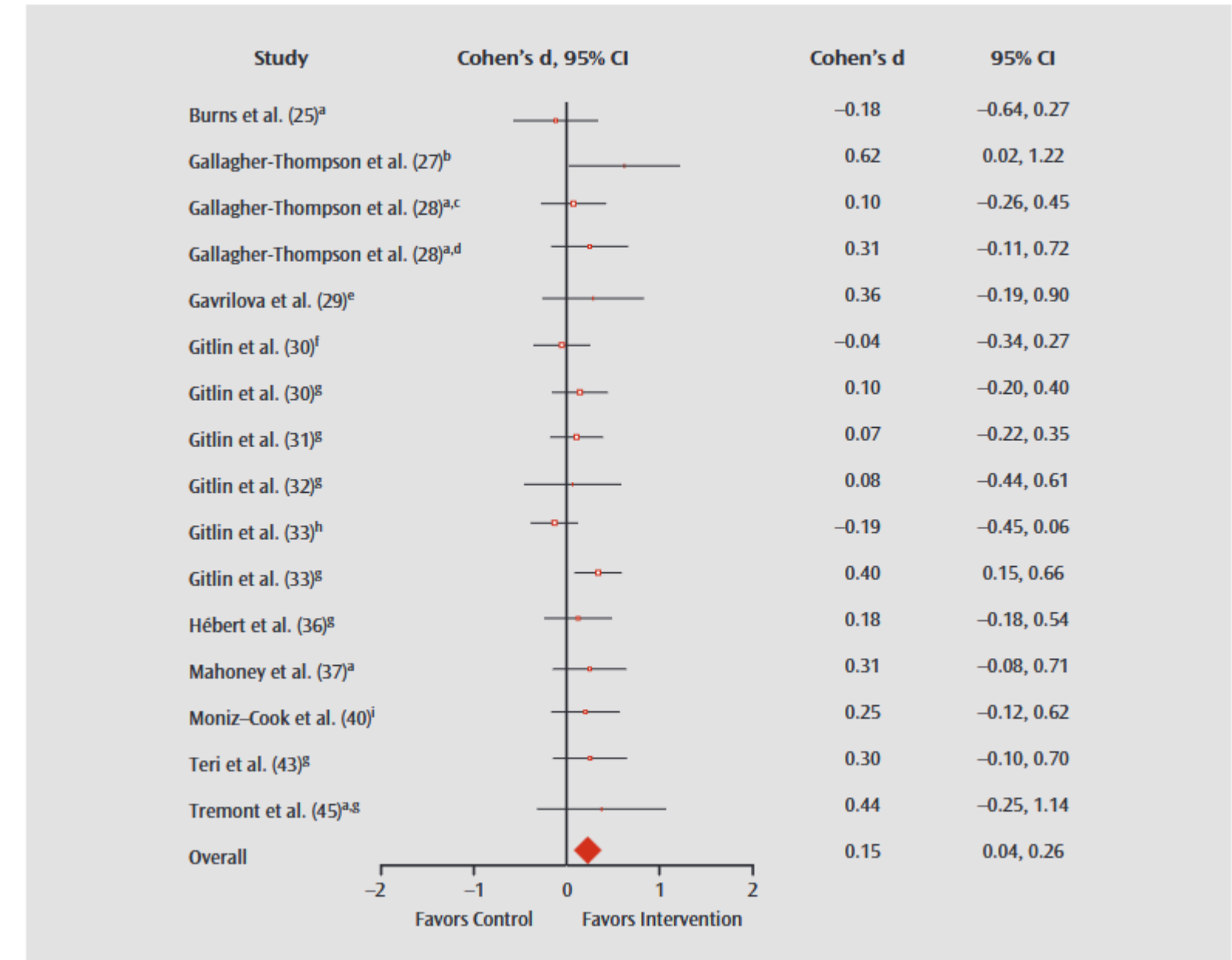
Montréal Cognitive Assessment

Score de dépression chez les patients atteints de démence

Interventions de sensibilisation, de formation et d'éducation thérapeutique

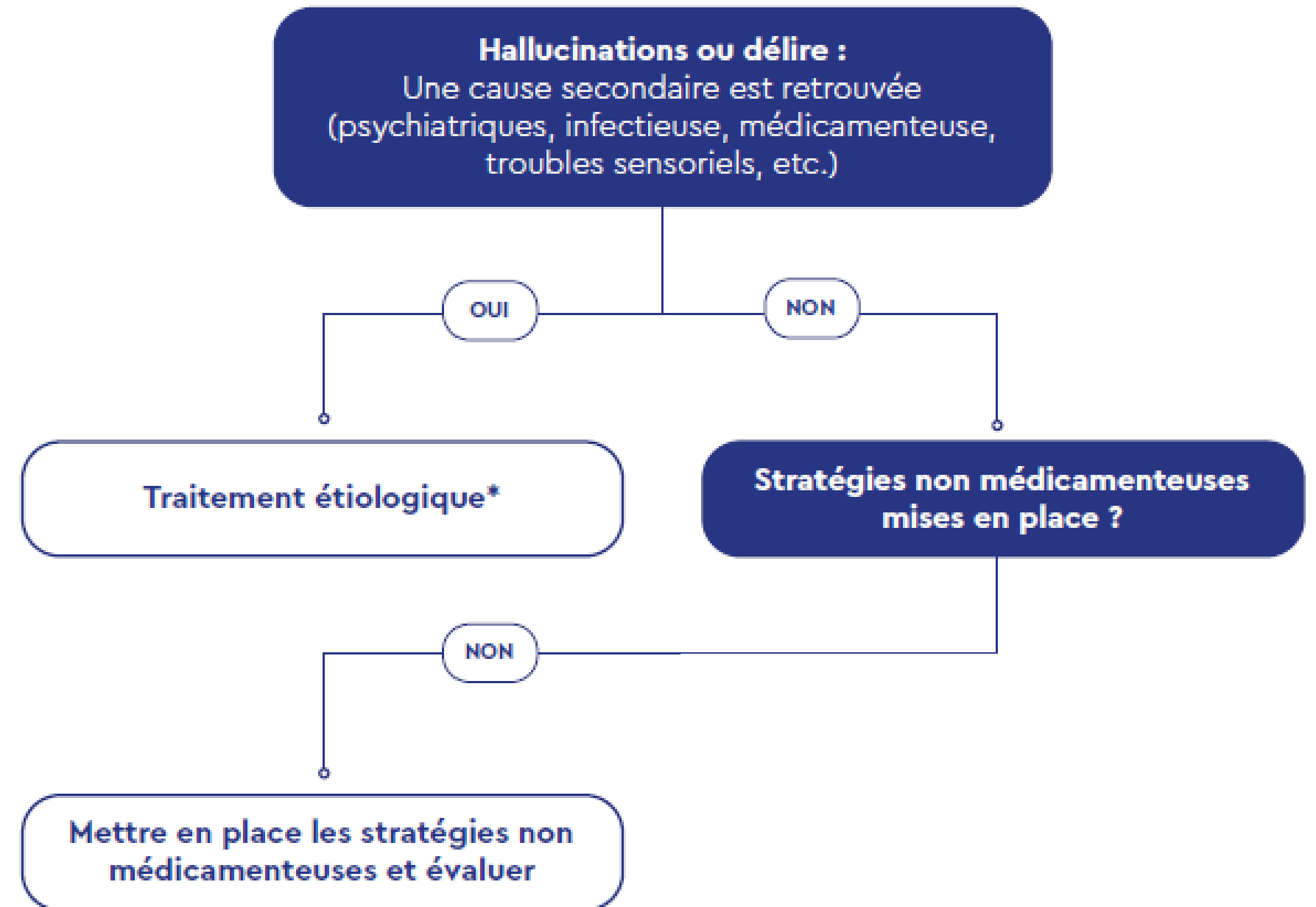
- A destination des aidants naturels ou des soignants
- Apprentissage d'attitudes de communication et d'attitudes de soins
 - Amélioration de la communication avec la personne et son entourage,
- Apprentissage des symptômes psychologiques et comportementaux
 - Compréhension de ces troubles
 - Identification des facteurs modifiables à l'origine des SPC
 - Apprentissage des techniques de prise en charge de ces facteurs modifiables
- Activités relationnelles/occupationnelles selon les centres d'intérêt et les habiletés des personnes vivant avec une maladie neurocognitive.

FIGURE 4. Efficacy of Interventions for Caregiver Outcomes Related to Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia



Cas clinique

- Madame B, 81 ans
- **Évolution**
 - Aggravation de l'agitation → le médecin traitant prescrit Risperidone 0,5 mg x 2/j
 - Arrêt de la rispéridone, mise en place d'aides à domicile avec personnel formé aux interventions non médicamenteuses



Cas clinique

- Madame B, 81 ans
- Évolution
 - Aggravation de l'agitation → le médecin traitant prescrit Risperidone 0,5 mg x 2/j
 - Arrêt de la rispéridone et relais par musicothérapie et mise en place d'aides à domiciles avec personnel formé
- **Nouvel évènement aigu : Madame B est de nouveau adressée à l'hôpital, plusieurs mois après sa sortie,**
 - pour une recrudescence d'épisodes d'agitation et d'hallucination,
 - malgré les interventions non pharmacologiques mises en place,
 - avec cette fois-ci une hétéro-agressivité

Quelles options avant d'envisager un antipsychotique ?

Examine and treat any causative problems:

Physical problems e.g. infection (NB UTI), pain/discomfort, constipation, other illness.

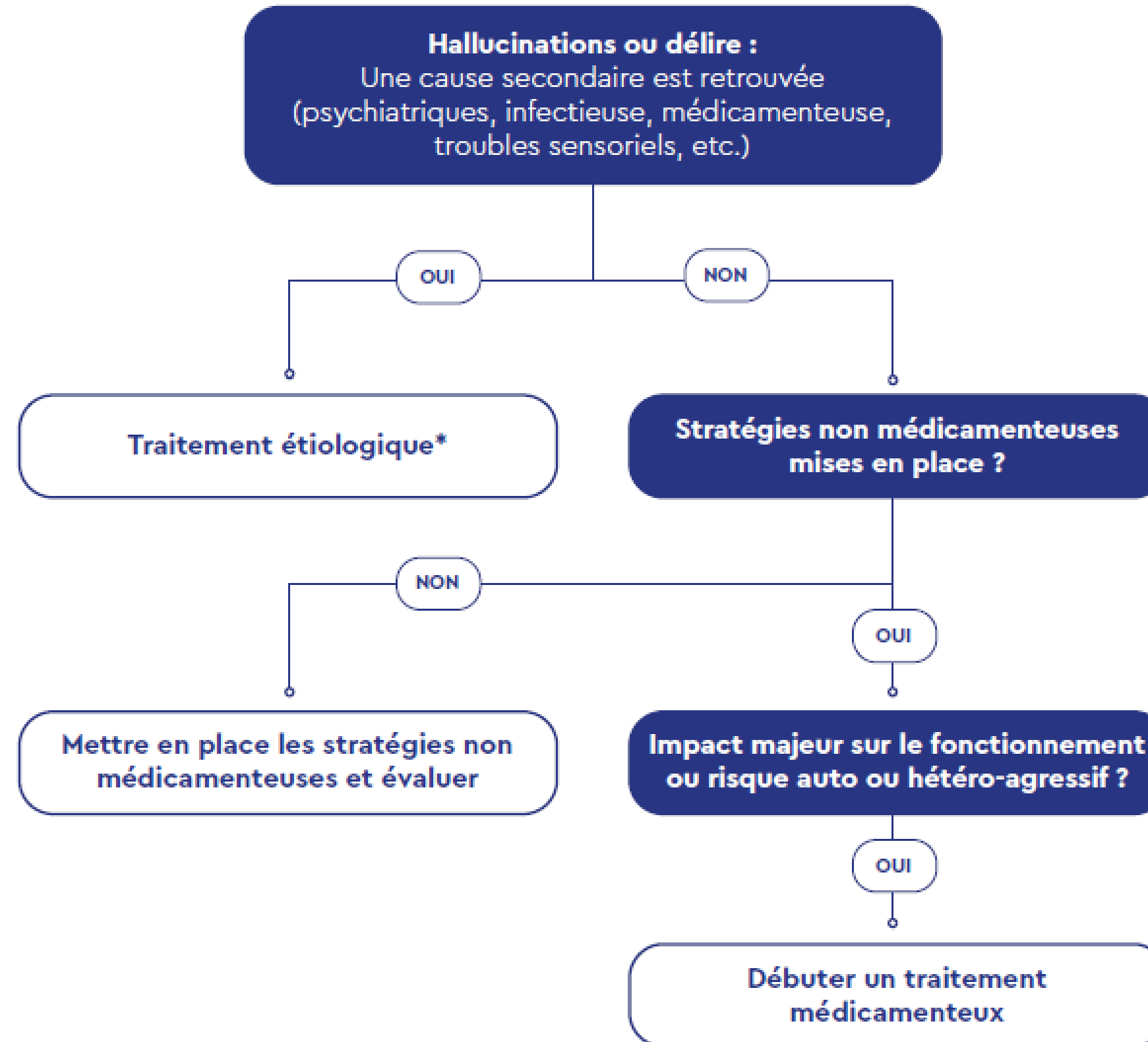
Activity-related e.g. dressing, washing

Intrinsic to dementia e.g. wandering

Depression – consider SSRI / mirtazapine - monitor for hyponatraemia & any initial ↑ in agitation

Anxiety – consider SSRI - monitor for hyponatraemia & any initial ↑ in agitation. If severe and SSRI not beneficial, consider short term use of benzodiazepine.

Insomnia – use sleep hygiene methods Consider a 2-3 week trial of a short acting hypnotic or melatonin.



Nouvelles recommandations pour la prise en charge des Symptômes Psychologiques et Comportementaux (SPC) dans les maladies neurocognitives
Maladies neurodégénératives : la prise en charge non médicamenteuse recommandée en première ligne des symptômes neuropsychiatriques (l'Encéphale)
Guidelines for the management of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD), NHS Foundation Trust

Traitements médicamenteux

- Réservés aux **troubles sévères** et/ou **résistants aux approches non médicamenteuses** = JAMAIS EN PREMIERE INTENTION
- Principales indications : **agressivité** et **symptômes psychotiques** (délires et hallucinations)
- AP de **1^{ère} génération déconseillés** en ttt de fond compte tenu du profil anticholinergique (halopéridol, loxapine, cyamémazine, tiapride ...) – *Usage possible halopéridol et loxapine en cas de crise*

Traitements médicamenteux

- 4 molécules avec efficacité faible à modeste démontrée

Molécule	Dose initial	Augmentation par palier*	Prises par jour	Dose maximale
Risperidone	0,25 mg matin ou soir	0,25 mg à 0.5 mg tous les 5 jours	1 à 2 fois par jour	2 mg** par jour
Aripiprazole	2 à 5 mg matin ou soir	2 à 3 mg tous les 7 jours (forme solution) ou 5 mg tous les 15 jours forme comprimé	1 fois par jour	15 mg par jour
Quétiapine	50 LP mg le soir	50 mg toutes les 3 jours	1 le soir***	300 mg LP par jour
Olanzapine	2,5 ou 5 mg le soir	2,5mg tous les 10 jours	1 le soir	10 mg par jour



Dernière intention
(profil d'EI)

	Risperidone	Aripiprazole	Quétiapine	Olanzapine
Mécanisme d'action				
	Blocage D2, 2A, antagoniste 5-HT	Agoniste partiel D2, 5-HT1A, antagoniste 5-HT2A, noradrénaline et alpha 1B	Blocage D2, 2A, antagoniste partiel 5-HT1A	Blocage D2, 2A
Prescription				
Posologie	0.25-0.5 mg à 2 mg	2 mg à 15 mg	50 à 300 mg	5 mg à 10 mg
Galénique	Comprimé Orodispersible Solution buvable	Comprimé Orodispersible Solution buvable	Comprimé LP	Comprimé Orodispersible
Demi-vie	24 heures	75 heures	12 heures	54 heures
Pic plasmatique	1-2 heures	3-5 heures	6 heures	5-8 heures
Insuffisance rénale	Prudence en cas IR modéré à sévère	Aucune adaptation	Aucune adaptation	Prudence
Effets secondaires				
Extrapyramidal	+++	+/-	+	++
QT	++	+/-	+	+
Sédation	+	+	+++	++
Effet anticholinergique	+	+/-	++	++
Akathisie	+	++	+	+
Hypotension orthostatique	++	+/-	++	++

Déprescription des antipsychotiques

- Evaluation de l'efficacité et de la tolérance
 - à S2-S4
 - Réévaluation à S6-S8, si réponse partielle
 - Vérification de l'observance, de la dose optimale ...
- **Envisager déprescription :**
 - Si chute, iatrogénie imputable à l'AP
 - A 1 mois si absence totale de réponse clinique à dose optimale
 - A 3 mois si symptômes maîtrisés ou absence de réponse au traitement

Déprescription des antipsychotiques

- Réduction progressive de la posologie
 - 25 – 50 %,
 - paliers de 2 à 4 semaines
 - Si prescrit pour l'insomnie et faible posologie → arrêt direct envisageable
- Au moment de la déprescription, rechercher :
 - Signes de sevrage : psychose, agressivité, agitation, délires, hallucinations ...
 - Iatrogénie médicamenteuse
- Si récurrence des symptômes :
 - Reprendre l'AP à la dose minimale efficacité
 - Retenter une déprescription à 3 mois
 - tenter minimum 2 déprescriptions
- **Associer INM +++**

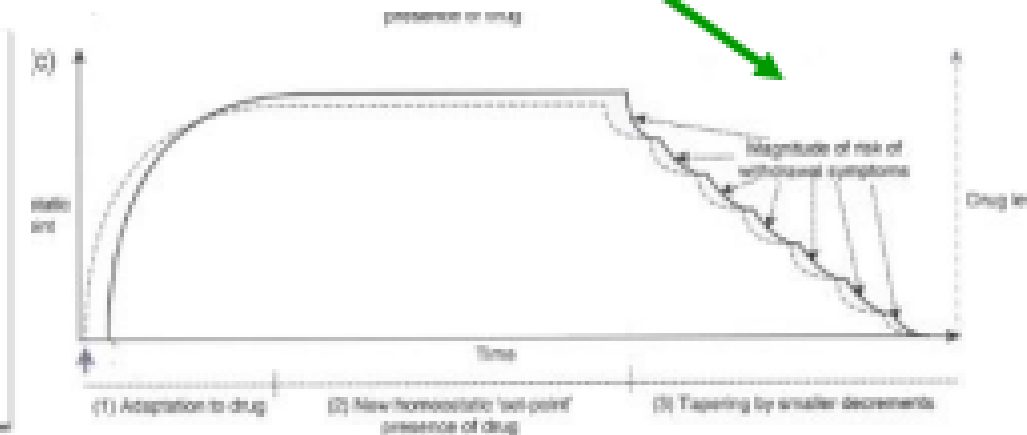
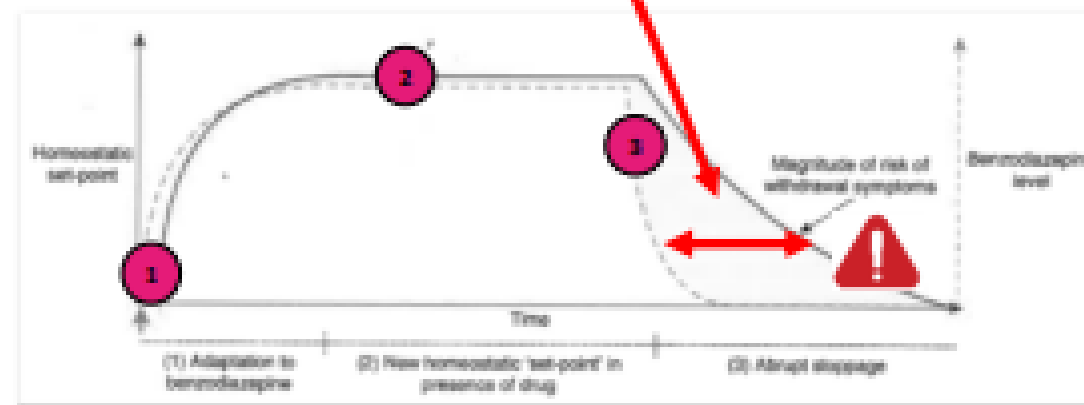
Déprescription des antipsychotiques

Déprescrire les psychotropes

Notre collègue pharmacien de Nantes, nous a également rappelé les grands principes physiologiques et pharmacologiques du sevrage !

Messages clés:

- Tous les psychotropes sont à risque de sevrage
- Ne pas confondre sevrage et récurrence
- Le temps de sevrage est déterminé par la **plasticité du système à retourner dans son état d'équilibre « pré-drogue »**
- Si on \searrow rapidement: décalage important entre la concentration plasmatique que le corps « attend » (car habitué à recevoir) et la concentration réelle \Rightarrow risque sevrage +++
- Si on diminue progressivement: réduction du décalage et du risque de sevrage



En pointillé: la concentration plasmatique du médicament

En trait plein: le niveau de référence de l'équilibre du système (= ce à quoi s'attend le corps, comment il augmente ou diminue la quantité de récepteurs selon si le médicament est agoniste ou antagoniste...).

- 1 **Basale** (introduction du médicament) : les niveaux plasmatiques augmentent, le système s'adapte.
- 2 **Plateau** : les niveaux plasmatiques et l'adaptation de la quantité de récepteurs sont à l'équilibre (homéostasie du système).
- 3 **Arrêt brutal du médicament** : les niveaux plasmatiques diminuent à 0 très rapidement (exponentiellement selon la t_{1/2}), mais l'adaptation du système se fait bien plus lentement que l'élimination du médicament : c'est cette différence qui cause un sevrage.

Sauf que c'est pas si simple... il ne suffit pas juste de réduire progressivement, il faut bien le faire!

Il existe un risque de sevrage si on réalise une réduction linéaire des doses de psychotrope car la relation dose du médicament et pourcentage d'occupation des récepteurs n'est pas linéaire !

Lien vers la NL du GT
Gériatrie de la SFPC



Déprescription des antipsychotiques

Exemple pour un psychotrope X:

1

Cas d'une décroissance linéaire des doses: 20mg, puis 15, puis 10, puis 5, puis 0

→ On observe d'abord une chute lente du % d'occupation des récepteurs (80% à 75% à 67% à 58%) puis très importante en fin de décroissance pour le passage de 5 à 0mg (58% à 0% !)

→ C'est pourquoi les symptômes de sevrage peuvent apparaître à la fin du protocole de réduction de dose

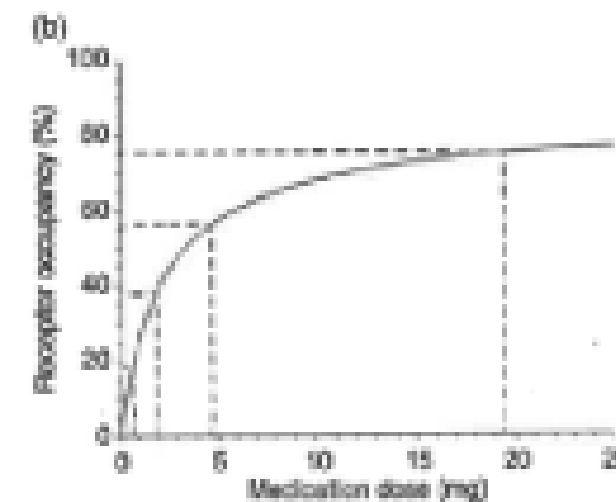
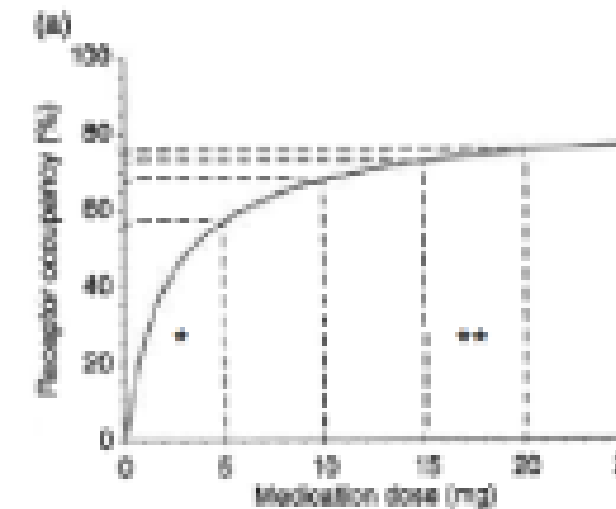
2

On peut aussi réfléchir en % d'occupation des récepteurs en réduisant par palier de 20% l'occupation des récepteurs

→ Réduction uniforme de l'effet sur les récepteurs (passage de 75% à 55 à 35 à 35 à 15 avec des doses de 20mg puis 5, puis 2 puis 0,6)

→ On parle de décroissance hyperbolique

→ On diminue + vite au début mais ensuite la réduction est très progressive

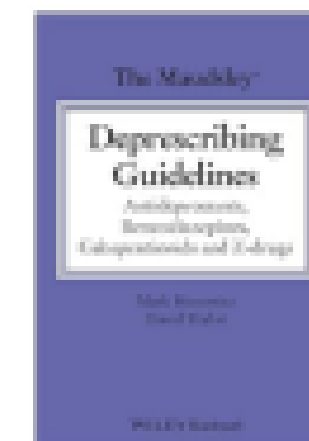


Mais comment faire pour obtenir des petites doses ?

- Utiliser un coupe-comprimé pour les 1^{ère} étapes
- Écraser les comprimés et dissoudre quand c'est possible au niveau de la galénique
- Utilisation des formes liquides (ex: diazepam pour le sevrage des benzodiazépines)
- Préparations magistrales

Synthèse proposée par Dr Teddy NOVAIS à partir de la présentation du Dr HUON

Pour en savoir + :



Lien vers la NL du GT
Gériatrie de la SFPC



Cas clinique

- Madame B, 81 ans
- Évolution
 - Aggravation de l'agitation → le médecin traitant prescrit Risperidone 0,5 mg x 2/j
 - Arrêt de la rispéridone et relais par musicothérapie et mise en place d'aides à domicile avec personnel formé
- **Nouvel évènement aigu : Madame B est de nouveau adressée à l'hôpital, plusieurs mois après sa sortie**
- **Au cours de son hospitalisation, Madame B fait une crise comportementale,**
 - Quelle est la prise en charge recommandée ?

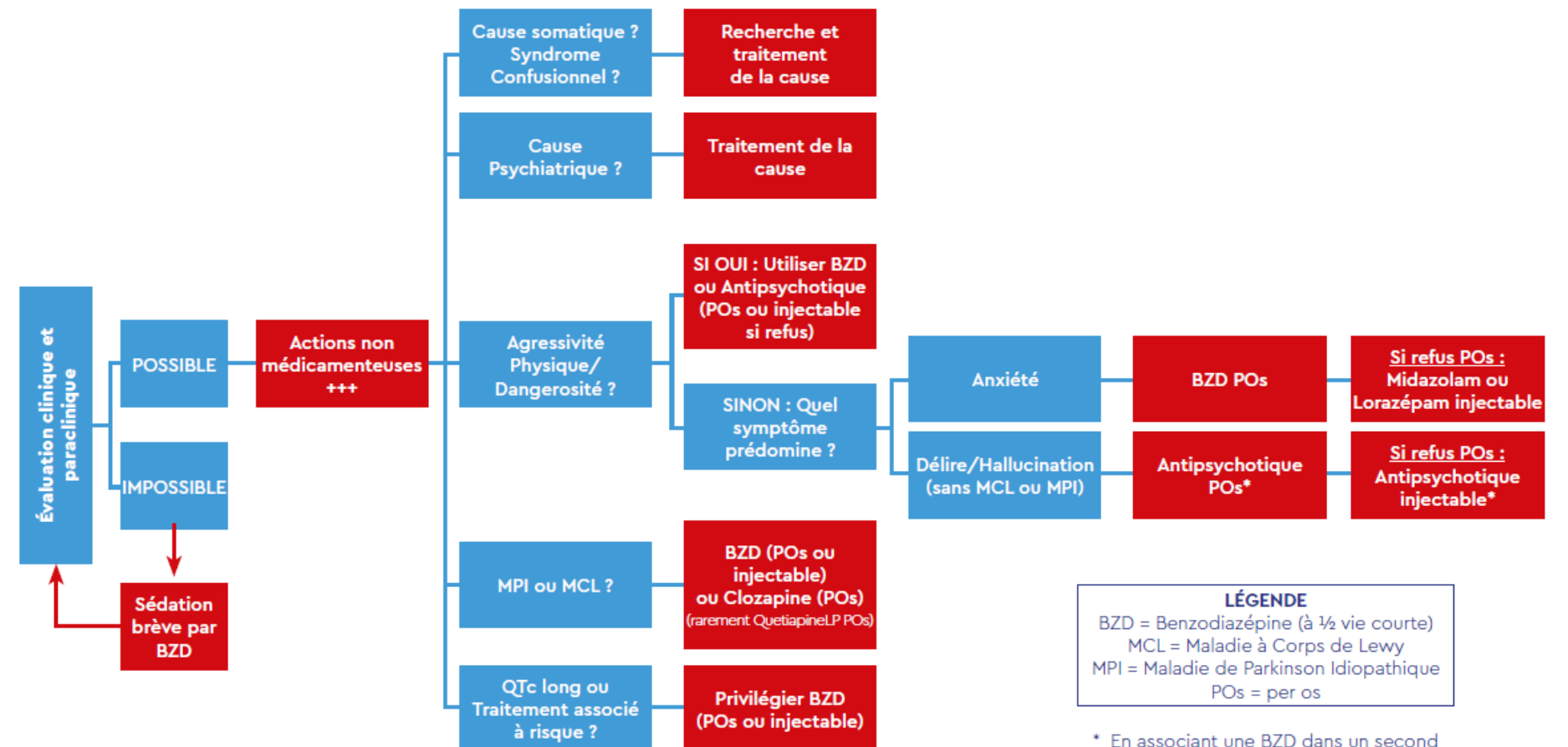
Définition d'une crise comportementale

- Rupture par rapport à un état antérieur
 - Akinésie aggravée
 - Changement comportemental brusque
 - Agitation aigüe
-
- **Urgence du fait de la mise en danger pour le patient lui-même ou pour autrui**

PEC des crises comportementales

- Eliminer les épines irritatives
- Rechercher une comorbidité psychiatrique
- Mise en place d'actions non médicamenteuses

ARBRE DÉCISIONNEL DU TRAITEMENT DE LA CRISE COMPORTEMENTALE



LÉGENDE
 BZD = Benzodiazépine (à 1/2 vie courte)
 MCL = Maladie à Corps de Lewy
 MPI = Maladie de Parkinson Idiopathique
 POs = per os

* En associant une BZD dans un second temps si agitation sévère et besoin d'une action rapide

Take Home Messages

- ✓ Traitement non pharmacologique en 1^{re} intention pour SPC
- ✓ Antipsychotiques à éviter dans la MCL sauf situations extrêmes et avis spécialisé
- ✓ Antipsychotiques à réévaluer et déprescrire **au bout de 3 mois**

Merci pour votre attention

Dr Camille SCHWAB

Maitresse de conférence des Universités – Pharmacienne Hospitalière

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint Antoine

Faculté de Pharmacie, Département d'enseignement de pharmacie clinique

Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP), INSERM UMR 1018

AP-HP Université Paris Saclay