

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2022**

THÈSE 2022 TOU3 2026

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Zélie GIRARD

Le jeudi 9 juin 2022 à Toulouse

IATROGÉNIE DES
MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES
CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Directeur de thèse :
Monsieur le Professeur Bruno GUIARD

JURY

Président	Madame le Professeur Elisa BOUTET
1 ^{er} assesseur	Monsieur le Professeur Bruno GUIARD
2 ^{ème} assesseur	Monsieur le Docteur Bernard CHAMPANET

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELENDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

AUTEUR : GIRARD Zélie

TITRE : Iatrogénie des médicaments psychotropes chez le sujet âgé

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur GUIARD Bruno, Professeur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, le 9 juin 2022

RESUME : La iatrogénie médicamenteuse, majoritairement imputable aux psychotropes et médicaments cardio-vasculaires, serait responsable de façon directe ou indirecte de près de 20% des hospitalisations. Dans un contexte de vieillissement de la population française, avec la part des plus de 75 ans qui devrait doubler d'ici 2070, l'optimisation thérapeutique proposée par le pharmacien d'officine participe à la maîtrise de ce risque.

Une revue de la littérature et des recommandations les plus récentes concernant les médicaments psychotropes chez le sujet âgé a été réalisée. Une fiche réflexe « Psychotropes chez le sujet âgé à l'officine » a été élaborée pour accompagner ces professionnels de santé dans la maîtrise de la iatrogénie dans l'intérêt du patient.

Une analyse d'ordonnance permet d'illustrer les interventions pharmaceutiques, possiblement identifiées avec la fiche réflexe, et l'optimisation thérapeutique que le pharmacien peut proposer au prescripteur.

Par ses connaissances et ses compétences, le pharmacien doit limiter la iatrogénèse médicamenteuse et ainsi optimiser la prise en charge du sujet âgé en santé mentale.

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS : voir au recto de la dernière page de la thèse

MOTS CLES : Iatrogénie – Gériatrie – Pharmacie – Fiche Réflexe – Psychotropes – Antipsychotiques – Anxiolytiques – Hypnotiques – Antidépresseurs – Thymorégulateurs – Analyse – Ordonnance

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Université Paul Sabatier - Toulouse III

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

35, chemin des Maraîchers 31400 TOULOUSE

REMERCIEMENTS

À Madame Elisa Boutet,

Professeur Universitaire de la faculté de pharmacie de Toulouse,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail.

À Monsieur Bruno Guiard,

Professeur Universitaire de la faculté de pharmacie de Toulouse,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse et de m'accompagner dans ce projet.

À Monsieur Bernard Champanet,

Docteur en pharmacie,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury et de juger mon travail.

À Monsieur Arnaud Pagès, Madame Adeline Jullien, Madame Mathilde Strumia,

Pour avoir pris le temps de m'aider dans mes relectures et la correction de mon travail.

À Paul,

Le meilleur partenaire pour cette aventure qu'a été la thèse, et à toutes les aventures qui nous attendent ensuite. Merci de m'avoir soutenue, d'avoir toujours su me donner confiance en moi, de m'avoir écoutée et de m'avoir aidée. Cette thèse, je n'aurai jamais pu la faire sans toi. Tu es une personne extraordinaire et j'ai beaucoup de chance de t'avoir dans ma vie. Je t'aime.

À mes parents,

Je vous remercie pour l'éducation et l'amour que vous m'avez donné. Grâce à vous j'ai eu la chance et l'envie de faire des études. Sans vous, je n'en serais jamais arrivée là, et j'espère qu'aujourd'hui vous êtes fiers de votre fille.

À mon père,

Merci de m'avoir soutenue tout au long de mes études, et surtout tout au long de ma vie. Merci de m'avoir appelée tous les jours quand j'étais en PACES et que c'était difficile, merci d'avoir toujours été présent et de n'avoir jamais douté

de moi. J'ai toujours pu compter sur toi, et j'ai beaucoup de chance d'avoir un papa comme toi.

À ma mère,

Merci de m'avoir soutenue tout au long de mes études. Merci pour tout ce que tu m'as apporté, ta sagesse, ton écoute et tes conseils. Tu as toujours été d'un soutien sans faille et là pour m'aider. Je n'en serai jamais là aujourd'hui, sans le modèle que tu m'as donné. Merci pour tout tu es une maman extraordinaire.

À ma sœur Rosa,

Je te remercie d'être la meilleure sœur du monde ex-aequo avec Annette. J'ai adoré grandir avec toi, notre enfance et même nos différences, nos années d'études à Toulouse... et je suis tellement fière de la relation qu'on a aujourd'hui. Merci d'avoir été toujours un soutien sans faille et une sœur à l'écoute.

À ma sœur Annette,

Je te remercie d'être la meilleure sœur du monde ex-aequo avec Rosa. Merci d'être une sœur extraordinaire, toujours là pour les gens que tu aimes et le cœur sur la main. J'ai toujours pu compter sur toi et ton soutien quoi qu'il arrive, et ça n'a pas de prix. J'ai énormément de chance d'avoir une sœur en or comme toi.

À mon petit bébé frère Melchior,

Je te remercie d'être le meilleur frère du monde. Le bébé frère a maintenant bien grandi, et je suis très fière du jeune homme que tu deviens.

À ma grand-mère Mamisse chérie,

Sans qui rien n'aurait été pareil. Merci pour tellement de choses... Merci de t'être occupée de moi pendant ces deux années de PACES, et aussi plusieurs années après cela avec Rosa. Merci pour tous les bons repas que tu m'as préparés, merci d'avoir toujours été là quand j'avais besoin de toi. Grâce à toi, quand je suis arrivée à Toulouse j'étais chez moi. Surtout, merci pour le soutien sans faille que tu m'as apporté chaque jour, pour tout ce que tu m'as appris et pour tous les moments qu'on a passés ensemble.

Mamisse, merci d'avoir été une grand-mère en or.

À Papi Bernard et Mamie Rita,

Merci d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir toujours soutenue tout au long de mes études. J'espère que vous êtes fiers de votre petite-fille. J'aurai aimé que vous soyez là pour partager ce moment avec moi.

À Papi Patrick et Christine,

Merci d'avoir toujours été présents pendant mes études, jamais très loin, avec un petit gâteau basque pour me réconforter entre les examens ! Merci de partager ça avec moi.

À Gaelle,

Merci d'avoir été la meilleure tatie du monde depuis mes plus lointains souvenirs. J'ai des souvenirs plein la tête de toutes ces vacances que j'ai passées avec toi. J'ai beaucoup de chance de t'avoir, merci du soutien et du temps que tu m'as toujours apporté. Je ne te le dis pas assez souvent mais tu es vraiment une tatie en or.

À ma chère Lucie,

Par où commencer... De la PACES où tu as été l'une de mes premières rencontres, à aujourd'hui où tu es l'une de mes meilleures amies. Merci pour ces cinq années de coloc', de Lakanal à l'Industrie, pour nos soirées à papoter avec un petit verre de vin ou à sortir dans les bars. La vie a été douce à tes côtés, mais bien plus qu'une colocataire, tu es une amie en or et tu as toujours été là pour moi. On a vécu nos années étudiantes vraiment ensemble, présentes l'une pour l'autre, et même si de nombreuses années d'amitié nous attendent encore, je garde ces précieux moments dans mon cœur.

À Jorge mon Jorgito,

Merci pour ces dix belles années d'amitié. Même si nos chemins d'études se sont séparés, notre amitié a persisté et j'en suis tellement heureuse. Entre nos révisions à l'Ars' et toutes ces soirées passées ensemble, tu es un ami

irremplaçable, toujours à l'écoute et disponible pour tes amis, et je suis fière de te compter parmi les miens.

À Yoko,

Pour ces dix belles années d'amitié. Tu as été l'une de mes premières rencontres en PACES, et j'ai eu bien de la chance ! Entre nos soirées pharma, nos révisions nocturnes, nos vacances entre filles... on ne s'est jamais quittées, et ce n'est pas terminé ! (sauf pour les révisions) Ma Yokyok, tu es une amie géniale, attentionnée, à l'écoute, et j'ai eu de la chance de passer mes études à tes côtés. Tu resteras toujours ma binôme (Girard²).

À Zoé,

Merci pour toutes ces soirées à aller boire des verres, ma PDB irremplaçable. Sans une amie comme toi, je n'aurai probablement pas pu traverser toutes ces études... Au-delà de ça, tu es une amie en or, sur qui j'ai toujours pu compter, toujours à l'écoute et disponible. Je n'oublierai jamais nos années étudiantes, nos mois de coloc' rue de l'Industrie, et j'ai hâte à toutes les années qui nous attendent.

À Louise,

Merci pour toutes ces années d'amitiés, pour tous les moments qu'on a partagés, les voyages, les soirées étudiantes, les repas entre filles et soirées Friends ou karaoké ... Merci pour ces moments qui resteront pour moi inoubliables.

À Marie,

Pour tous ces moments passés ensemble, pour toutes nos soirées à discuter dans les bars, nos voyages à Lisbonne ou à Madrid. Merci pour ton écoute et ton soutien. Tu es une magnifique rencontre et j'espère que notre amitié durera encore longtemps !

À Amélie,

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, soirées, révisions et voyages. Que de belles années !

À Jeanne,

Merci pour tous les moments passés ensemble sur la fin de ces études, tu es un rayon de soleil.

À Laura, Anaëlle, Côme, Sami, Marion, Rémi,

Je vous ai connu sur le tard, mais vous êtes vraiment de superbes découvertes !
Merci d'avoir embelli mes dernières années d'études, vous êtes super !

À toute l'équipe de la pharmacie du raisin,

Monsieur Pradines pour la confiance que vous m'avez accordée en me permettant de travailler à vos côtés. Amandine de m'avoir formée à mes débuts et pour tout ce que tu m'as appris de tes compétences. Karine d'avoir été une collègue en or, compétente, patiente, et toujours agréable.
J'ai beaucoup appris avec vous tous.

À Juliette,

Un merci particulier pour tout ce que tu m'as appris. J'ai commencé l'officine à tes côtés et je n'aurai pas pu tomber mieux. Tu es une professionnelle de santé exceptionnelle, j'espère que tu en es consciente. Tu as été une collègue en or, et je suis bien contente que cette amitié ça ne s'arrête pas là.

À mes amies de Montréal,

Je veux surtout vous remercier pour votre amitié. Bientôt 15 ans maintenant, et on a réussi à rester aussi proches qu'avant et malgré la distance, vous avez toujours été là pour moi. Vous êtes dans les personnes les plus importantes dans ma vie, on s'est forgées ensemble, et même si on ne se voit pas souvent, j'ai toujours pu compter sur vous. Quand je revenais, c'était comme si je n'étais jamais partie et mes étés ont été tous plus mémorables les uns que les autres avec vous. Vous êtes les meilleures.

À Julie,

Merci de m'avoir toujours soutenue depuis toutes ces années. Depuis le début, ma partenaire d'étude numéro un et tu le sais, on n'en serait peut-être pas là

aujourd'hui l'une sans l'autre ! Julie, tu es une amie en or et généreuse envers les gens que tu aimes. Quand je parlais tu m'as organisé des fêtes de départ, et quand je revenais, des fêtes d'arrivée. Tu as toujours été là pour moi, et je n'oublierai jamais tout ça. Merci pour tout ça et pour tous les innombrables moments passés ensemble.

À Nalinta,

Merci d'être une amie extraordinaire. Tu as toujours été là pour moi, tu m'as toujours comprise, et depuis qu'on s'est connues on ne s'est jamais quittées. Merci pour notre voyage à Palma et en Croatie, je ne te l'ai peut-être pas assez dit mais c'était tellement important pour moi et j'espère qu'il y en aura d'autres ! Merci pour cette longue amitié, merci d'avoir toujours été de bon conseil et de m'avoir toujours soutenue. My soul mate.

À Camille,

Merci pour tout ce que tu es. Ta joie de vivre, ta générosité, ta compassion, ta folie aussi ! Tu es une amie irremplaçable, un rayon de soleil. Merci d'être toujours dans ma vie, merci pour tous ces moments passés ensemble, ces voyages et ceux à venir ! Tout au long de ces années, merci d'avoir toujours été une amie sur qui je pouvais compter.

Et merci pour tes précieuses corrections !

TABLE DES MATIERES

I.	Introduction	18
II.	Le sujet âgé.....	20
A.	Définitions.....	20
B.	Notion de fragilité.....	22
1.	Qu'est-ce qu'une personne âgée fragile ?	22
2.	Relation entre médicaments et fragilité.....	23
3.	Quel est le but du repérage de la fragilité ?	26
4.	En quoi consiste ce repérage ? Que faire après ?	27
C.	Notion d'adhésion thérapeutique	29
D.	Physiopathologie du vieillissement.....	30
1.	Modification des principaux systèmes physiologiques liés au vieillissement.....	30
2.	Caractéristiques pharmacologiques du vieillissement.....	34
III.	Psychotropes et iatrogénie chez le sujet âgé	39
A.	Antipsychotiques.....	39
1.	Cibles pharmacologiques	40
2.	Classification	41
3.	Effets indésirables et vieillissement	44
4.	Pharmacocinétique et vieillissement.....	47
5.	Interactions médicamenteuses	48
6.	Comorbidités associées à un risque d'effets indésirables avec les antipsychotiques 49	
7.	Spécificités d'arrêt de traitement	50
8.	Synthèse des recommandations chez le sujet âgé	50
B.	Anxiolytiques	52
1.	Cibles pharmacologiques et Pharmacodynamie.....	52
2.	Effets indésirables et vieillissement	54
3.	Pharmacocinétique et vieillissement.....	55
4.	Interactions médicamenteuses	57

5.	Comorbidités associées à un risque d'effets indésirables avec les anxiolytiques ...	58
6.	Spécificités d'arrêt de traitement	59
7.	Synthèse des recommandations chez le sujet âgé	60
C.	Hypnotiques	61
1.	Cibles pharmacologiques et Pharmacodynamie.....	62
2.	Effets indésirables et vieillissement	63
3.	Pharmacocinétique et vieillissement.....	65
4.	Interactions médicamenteuses	66
5.	Comorbidités associées à un risque d'effets indésirables avec les hypnotiques	67
6.	Synthèse des recommandations chez le sujet âgé	67
D.	Antidépresseurs	68
1.	Cibles pharmacologiques et Pharmacodynamie.....	69
2.	Effets indésirables et vieillissement	73
3.	Pharmacocinétique et vieillissement.....	77
4.	Interactions médicamenteuses	79
5.	Comorbidités associées à un risque d'effets indésirables avec les antidépresseurs	80
6.	Spécificités d'arrêt de traitement	81
7.	Synthèse des recommandations chez le sujet âgé	82
E.	Thymorégulateurs.....	83
1.	Cibles pharmacologiques et Pharmacodynamie.....	83
2.	Effets indésirables et vieillissement	85
3.	Pharmacocinétique et vieillissement.....	87
4.	Interactions médicamenteuses	88
5.	Comorbidités associées à un risque d'effets indésirables avec les thymorégulateurs	89
6.	Troubles liés à l'adhésion thérapeutique	91
7.	Synthèse des recommandations chez le sujet âgé	91
IV.	Fiche réflexe	92
V.	Analyse d'ordonnance	95

A.	Analyse pharmaceutique	97
B.	Propositions d'optimisation thérapeutique	101
VI.	Conclusion	103
VII.	Annexes.....	106
VIII.	Bibliographie	113

Liste des figures

Figure 1 - Projection du vieillissement de la population en France - INSEE (1).....	18
Figure 2 - Espérance de vie en années à 65 ans en fonction du type de vieillissement (2)...	19
Figure 3 - Stratification de la population âgée selon les besoins de soins (2)	21
Figure 4 - Impact d'un stress minime sur la vulnérabilité des personnes âgées (2,10).....	23
Figure 5 - Effets indésirables (EI) anticholinergiques favorisant les principaux syndromes gériatriques (18).....	24
Figure 6 - La coordination clinique de proximité (2)	26
Figure 7 - Réversibilité de la fragilité (4)	27
Figure 8 - Rappel des différentes étapes pharmacocinétiques (26)	34
Figure 9 - Transport et métabolisme des Médicaments (M) au niveau hépatique (27).....	36
Figure 10 - Les voies dopaminergiques (37).....	40
Figure 11 - Cibles pharmacologiques des antidépresseurs (111)	73

Liste des tableaux

Tableau 1 - Liste non exhaustive des principaux médicaments ayant de fortes propriétés anticholinergiques commercialisés en France en 2022 (19–21)	24
Tableau 2 - Questionnaire de Girerd (24)	29
Tableau 3 - Modification des principaux systèmes physiologiques et risques associés (25)	30
Tableau 4 - Facteurs diminuant ou favorisant l'absorption (27).....	35
Tableau 5 - Modifications pharmacodynamiques liées au vieillissement (28)	38
Tableau 6 - Antipsychotiques de première génération (36,39,41,42)	42
Tableau 7 - Antipsychotiques atypiques (41,42)	43
Tableau 8 - Syndrome métabolique (45)	45
Tableau 9 - Syndrome malin des neuroleptiques (48).....	45
Tableau 10 - Liste des antipsychotiques ayant des propriétés anticholinergiques (21)	46
Tableau 11 - Effets indésirables en fonction de la génération (47,50).....	46
Tableau 12 - Benzodiazépines anxiolytiques commercialisées en France en 2022 (78).....	56
Tableau 13 - Liste des hypnotiques ayant des propriétés anticholinergiques (21)	64
Tableau 14 - Benzodiazépines hypnotiques commercialisées en France en 2022 (78,98) ...	65
Tableau 15 - Syndrome Sérotoninergique	74
Tableau 16 - Cytochromes impliqués dans la métabolisation des ISRS (30,136)	77

LISTE DES ABREVIATIONS

ADL : *Activities of Daily Living*

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

BZD : BenZoDiazépine

CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée

CYP : CYtochromes P-450

DCI : Dénomination Commune Internationale

DHEA : DéHydroEpiAndrostérone

DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*

EDC : Episode Dépressif Caractérisé

EI : Effet Indésirable

GABA : Acide γ -aminobutyrique

GH : *Growth Hormone*

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : *High Density Lipoprotein*

HTA : HyperTension Artérielle

IADL : *Instrumental Activities of Daily Living*

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

IGF-1 : *Insulin-like Growth Factor One*

IMAO : Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

IRSNA : Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine

MPI : Médicament Potentiellement Inapproprié

MT : Médecin Traitant

MTE : Marge Thérapeutique Étroite

NA : Noradrénaline

NAT (ou NET) : *NorAdrénaline Transporter* (ou *NorEpinephrine Transporter*)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : OtoRhinoLaryngologie

p-GP : *Permeability-GlycoProtein*

PPS : Plan Personnalisé de Santé

SAHOS : Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil

SERT : *SERotonin Transporter*

SIADH : Syndrome de Sécrétion Inappropriée d'Hormone AntiDiurétique

SMR : Service Médical Rendu

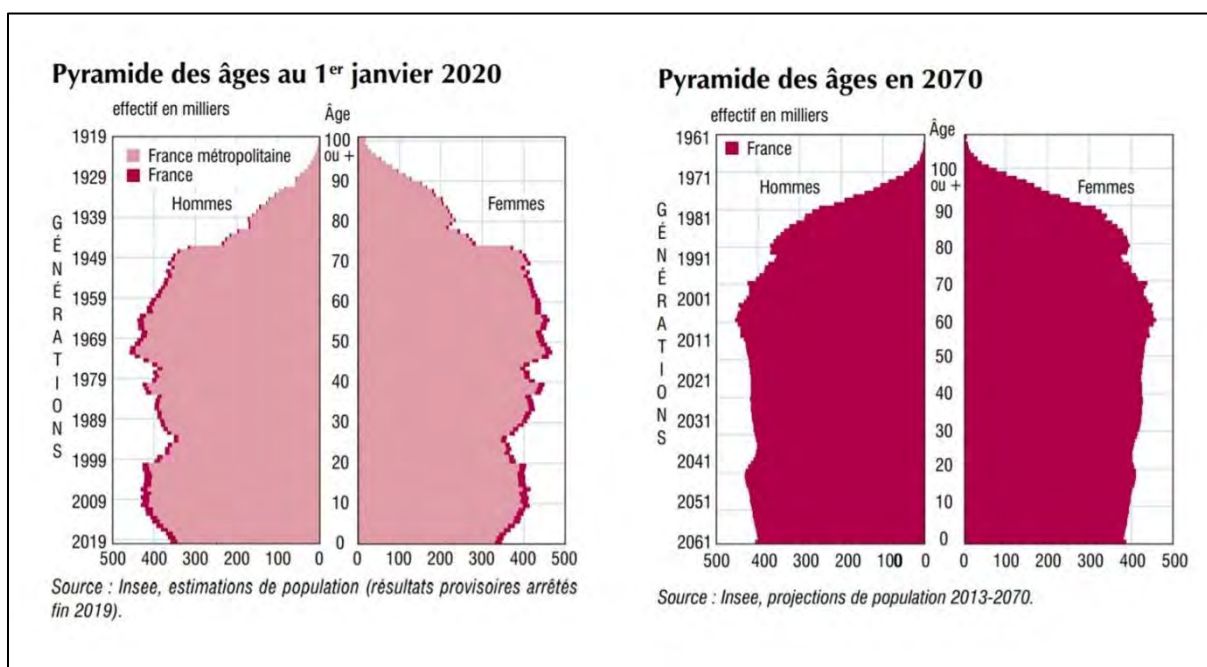
SNC : Système Nerveux Central

TCA : *TriCyclic Antidepressant*

I. INTRODUCTION

La population française est vieillissante, les Français de plus de 65 ans représentent 20,5% de la population au 1^{er} janvier 2020 contre 15,8% en 2000 (1). Ce chiffre ne cesse d'augmenter selon des projections de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) : en 2040, les Français de plus de 65 ans devraient représenter 25% de la population. Cette forte augmentation est étroitement liée à l'augmentation de l'espérance de vie, ainsi qu'à l'arrivée des générations issues du baby-boom dans cette classe d'âge. Comme on peut le voir dans la *Figure 1*, la part des personnes âgées de plus de 75 ans en France devrait fortement augmenter d'ici 2070, passant ainsi de 9,6% à 17,9% (1).

FIGURE 1 - PROJECTION DU VIEILLISSEMENT DE LA POPULATION EN FRANCE - INSEE (1)

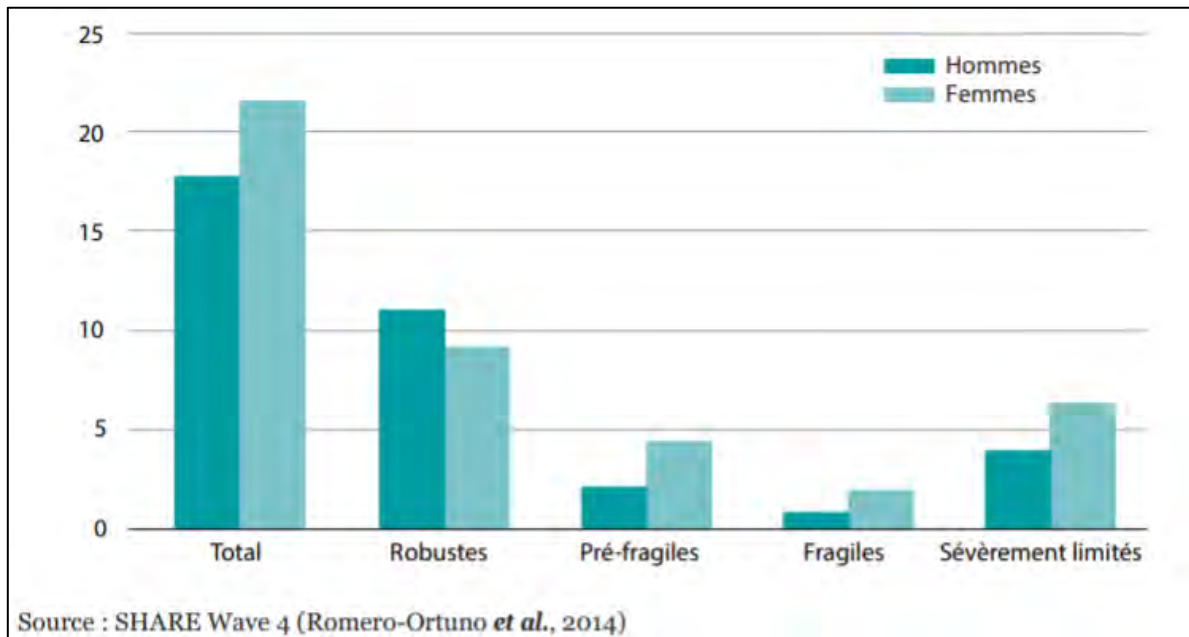


Le vieillissement de la population entraîne une augmentation du nombre d'années passées dans la dépendance (2). On définit la dépendance chez le sujet âgé par un état irréversible de perte d'autonomie, aussi bien physique que mentale, avec la nécessité d'une aide de façon ponctuelle ou permanente (3). La dépendance peut être le fait d'une multitude de facteurs : l'environnement, la polymédication, la survenue de maladies, les accidents domestiques, etc.

Il existe cependant d'autres types de vieillissement que celui associé à une perte d'autonomie. Les sujets âgés dits « robustes », qui ont de très bonnes performances physiques et intellectuelles, et les sujets âgés dits « fragiles » et « pré-fragiles », qui ont des performances diminuées, ce qui laisse présager un risque élevé de devenir dépendants.

Le graphique ci-dessous (*Figure 2*) analyse le nombre d'années de vie passées dans l'état robuste, pré-fragile, fragile et sévèrement limité (dépendance) après l'âge de 65 ans (2). L'état robuste semble être l'état intermédiaire le plus long (9 ans pour les femmes et 11 ans pour les hommes). L'état pré-fragile ainsi que l'état fragile sont relativement courts. Cette période de **fragilité réversible est la dernière fenêtre d'intervention pour faire de la prévention**, afin d'éviter une perte d'autonomie (4). La dépendance, une fois installée, dure en moyenne cinq ans.

FIGURE 2 - ESPERANCE DE VIE EN ANNEES A 65 ANS EN FONCTION DU TYPE DE VIEILLISSEMENT (2)



Le vieillissement de la population fait apparaître l'objectif suivant : **améliorer l'espérance de vie sans incapacité**, autrement dit vivre plus longtemps mais avec une bonne qualité de vie.

La iatrogénie désigne tout événement ou complication non intentionnelle qui résulte plus de la prise en charge médicale des soins que de la pathologie sous-jacente. Elle entraîne une augmentation de la durée de séjour à l'hôpital, une incapacité ou le décès (2). La **iatrogénie médicamenteuse**, qui désigne l'ensemble des effets indésirables causés par la prise d'un ou plusieurs médicaments, est un risque majeur chez le sujet âgé. En effet, différents facteurs liés à l'âge (polypathologie, polymédication, modifications physiologiques entraînant des altérations pharmacologiques) (5) potentialisent le risque iatrogène chez le sujet âgé. Les effets indésirables médicamenteux seraient responsables directement ou indirectement de près de 20% des hospitalisations, iatrogénie majoritairement imputable aux médicaments cardio-vasculaires et aux psychotropes. Cette iatrogénie médicamenteuse serait évitable dans 60 % des cas (6–8).

Le pharmacien d'officine est un acteur de santé de premier recours. Il peut repérer la fragilité des sujets âgés, et prévenir la iatrogénie, participant ainsi à l'objectif de santé publique qui est d'améliorer l'espérance de vie sans incapacité.

L'objectif de cette thèse est de faire une synthèse des recommandations actuelles concernant le sujet âgé pour les médicaments psychotropes, à haut risque iatrogène dans cette population. Cette synthèse sera illustrée par une analyse d'ordonnance. Une fiche réflexe « Les psychotropes chez le sujet âgé à l'officine » sera aussi créée dans le cadre de cette thèse. Elle permettra au pharmacien d'officine d'effectuer plus facilement les interventions pharmaceutiques si nécessaire auprès du prescripteur, dans l'intérêt du patient.

II. LE SUJET AGE

A. DEFINITIONS

Bien qu'il n'existe pas de consensus quant à la définition du sujet âgé, se référer à l'âge chronologique peut être utile pour l'administration des traitements médicamenteux dans cette population. En effet, beaucoup de recommandations sur la iatrogénie concernent les personnes âgées de plus de 75 ans, ou celles de plus de 65 ans en cas de polyopathologies.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a récemment défini le sujet âgé comme une personne ayant dépassé son espérance de vie à sa naissance (9). En France, l'espérance de vie à la naissance est de 85,1 ans chez la femme et de 79,1 ans chez l'homme en 2020 (10). La Haute Autorité de Santé (HAS) considère une personne « âgée » à partir de 75 ans. Elle pointe également un autre groupe au-dessus de 85 ans, le « grand âge », pour lequel il existe un très fort risque de perte d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne (Activities of daily living – ADL) (11) :

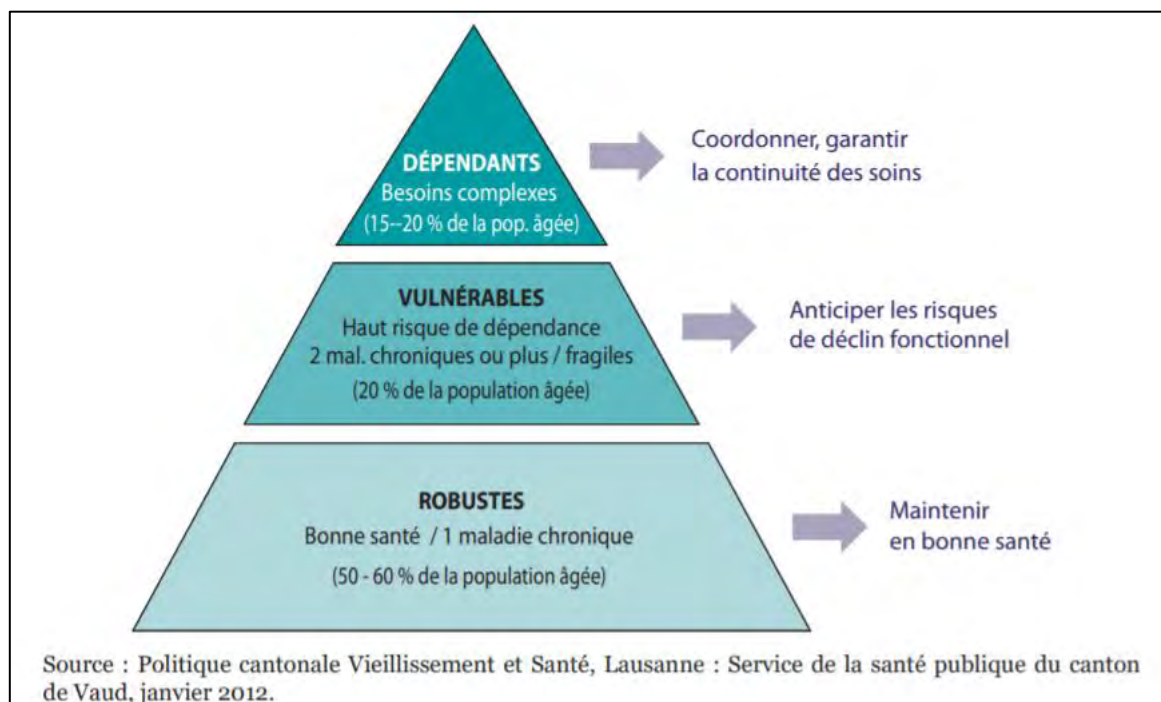
- Alimentation
- Toilette
- Habillage
- Transferts et déplacements
- Continence
- Utilisation des toilettes

L'évaluation des ADL permet de savoir si une personne a besoin d'une aide dans les gestes de la vie quotidienne, une altération indiquant une perte d'autonomie fonctionnelle. Cette évaluation se fait sur une échelle de 0 à 6, de la dépendance totale à la meilleure indépendance possible (12).

La définition du sujet âgé en fonction de l'âge chronologique ne tient pas compte de l'hétérogénéité de la population âgée. Dans la *Figure 3*, on peut distinguer trois catégories de sujets âgés en fonction des caractéristiques de leur vieillissement (2) :

- Les « robustes » qui ont un vieillissement actif.
- Les « vulnérables ». Ils représentent une population intermédiaire fragile ou pré-fragile, avec un plus haut risque d'entrer dans la perte d'autonomie.
- Les « dépendants » qui ont un vieillissement pathologique.

FIGURE 3 - STRATIFICATION DE LA POPULATION AGEE SELON LES BESOINS DE SOINS (2)



La dépendance se définit par (2) :

- Un état irréversible associant la perte des capacités fonctionnelles, avec une diminution des performances du sujet dans la réalisation des tâches de la vie quotidienne.
- Une perte d'autonomie, notion plus sociale, définie par la perte de la capacité à se gouverner et à gérer sa vie en pleine possession de ses fonctions intellectuelles.

Lors du vieillissement, on voit apparaître des problèmes de santé courants comme le déficit auditif, la cataracte, les lombalgies et cervicalgies, l'arthrose, les troubles respiratoires (BronchoPneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)), les troubles métaboliques (diabète), les troubles psychiatriques (dépression) et les troubles neurologiques (Alzheimer, Parkinson).

D'autres états de santé, qui ne font pas partie d'une catégorie de pathologies distinctes, sont appelés **syndromes gériatriques** :

- Fragilité du sujet âgé
- Incontinence urinaire
- Chutes
- Syndrome confusionnel
- Dénutrition
- Troubles mnésiques
- Escarres

B. NOTION DE FRAGILITE

1. QU'EST-CE QU'UNE PERSONNE AGEE FRAGILE ?

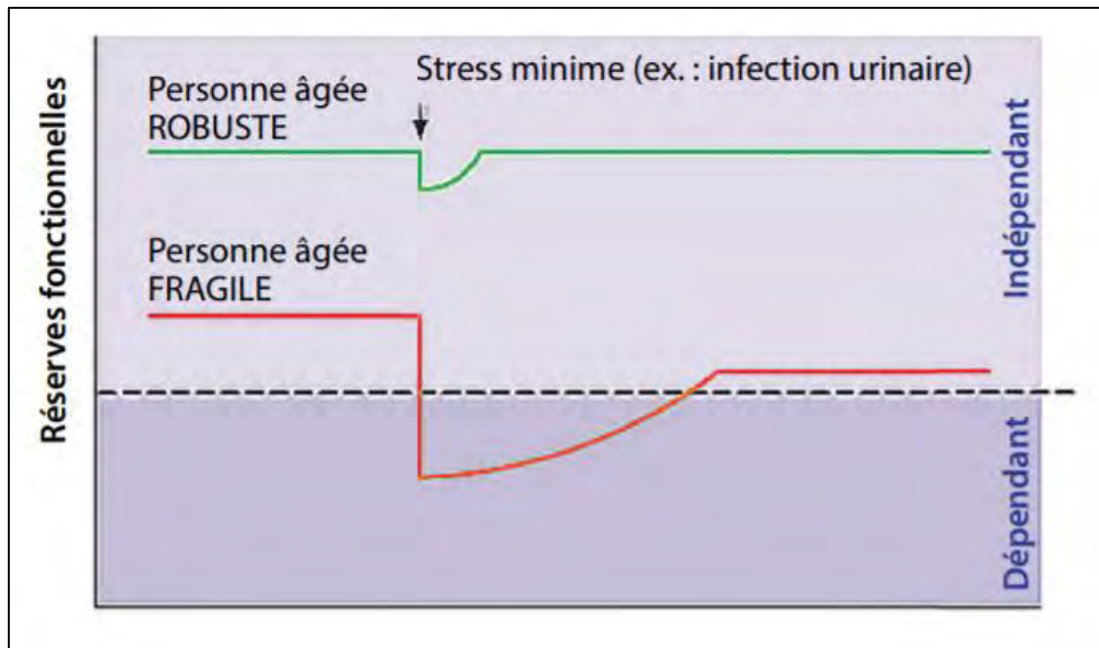
La fragilité est un syndrome clinique aux multiples causes, avec une diminution des capacités de réserve physiologique qui altère les mécanismes d'adaptation au stress, et pouvant passer cliniquement inaperçu (13).

La fragilité est associée à un recours important aux soins. C'est un marqueur de risque de mortalité et d'évènements péjoratifs dont l'apparition ou l'aggravation de limitations fonctionnelles, de chutes, d'hospitalisations et d'entrée en institution (14,15).

En comparaison avec une personne âgée robuste, une personne âgée fragile est à haut risque d'entrer dans la dépendance lors d'un stress minime (*Figure 4*), tel qu'une hospitalisation ou une chute.

La fragilité est donc une autre dimension que celle de l'âge chronologique, permettant de mieux évaluer le risque de mortalité individuelle en tenant compte de l'hétérogénéité de la population âgée.

FIGURE 4 - IMPACT D'UN STRESS MINIME SUR LA VULNERABILITE DES PERSONNES AGEES (2,10)



2. RELATION ENTRE MEDICAMENTS ET FRAGILITE

Il existe une relation étroite entre les médicaments et la fragilité. La polymédication (définie classiquement par la prise d'au moins cinq médicaments différents (11)), les interactions médicamenteuses, la prescription de **médicaments anticholinergiques** ou sédatifs, la prescription de médicaments inappropriés et la survenue de certains effets indésirables sont associés à la fragilité (16,17). Le vieillissement peut également influencer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments (13).

Par le blocage des récepteurs muscariniques, les effets indésirables anticholinergiques périphériques (sécheresse buccale, troubles de l'accommodation et de la vision, rétention urinaire, constipation, tachycardie, hyposudation) et centraux (troubles mnésiques, troubles cognitifs, confusion, agitation, hallucinations, désorientation spatio-temporelle, convulsions) sont fréquents avec certains médicaments (*Tableau 1*).

Certaines conséquences sont résumées dans la *Figure 5* : les risques de chutes, de dénutrition, de fécalome et de globe vésical sont à surveiller en priorité chez le sujet âgé.

FIGURE 5 - EFFETS INDESIRABLES (EI) ANTICHOLINERGIQUES FAVORISANT LES PRINCIPAUX SYNDROMES GERIATRIQUES (18)

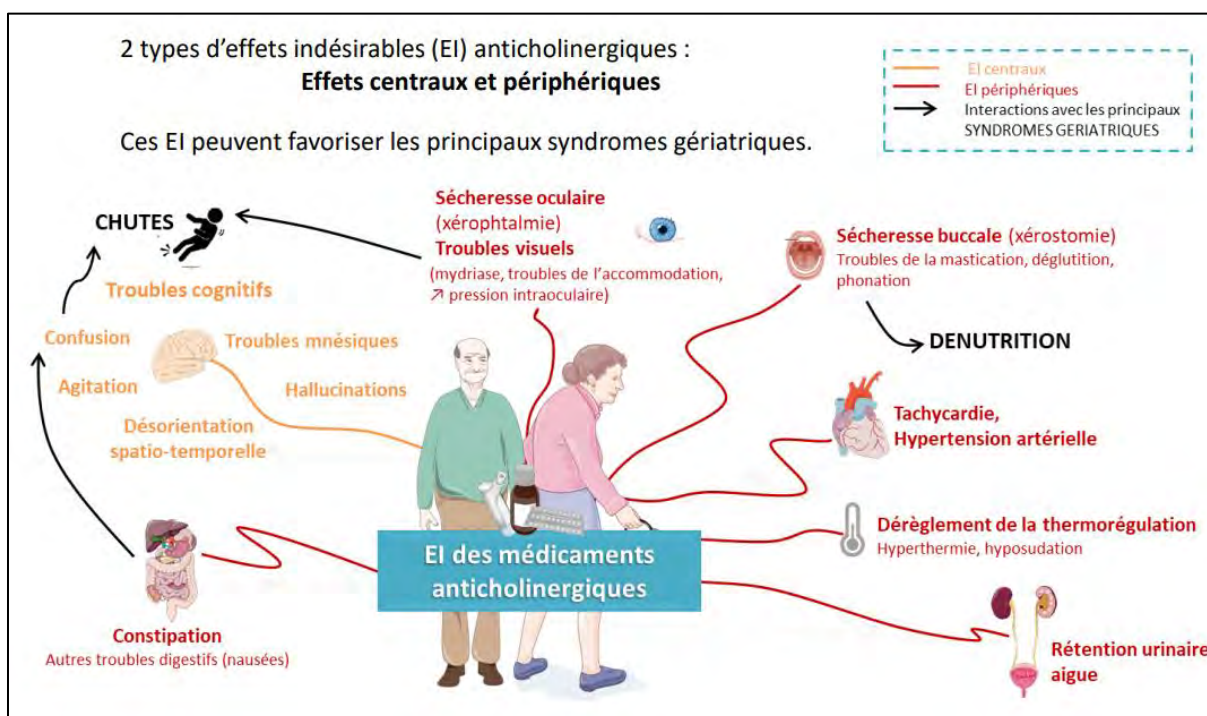


TABLEAU 1 - LISTE NON EXHAUSTIVE DES PRINCIPAUX MEDICAMENTS AYANT DE FORTES PROPRIETES ANTICHOLINERGIQUES COMMERCIALISES EN FRANCE EN 2022 (19–21)

CLASSE THERAPEUTIQUE	Dénomination Commune Internationale – DCI (PRINCEPS®)
Antiarythmiques	Disopyramide (ISORYTHM®, RYTHMODAN®)
Antidépresseurs	Amitriptyline (LAROXYL®, ELAVIL®) Amoxapine (DEFANYL®) Clomipramine (ANAFRANIL®) Dosulépine (PROTHIADEN®) Doxépine (QUITAXON®) Imipramine (TOFRANIL®) Maprotiline (LUDIOMIL®) Paroxétine (DEROXAT®) Trimipramine (SURMONTIL®)
Antiémetiques	Alizapride (PLITICAN®) Dimenhydrate (MERCALM®, NAUSICALM®) Diphenhydramine (ACTIFED RHUME JOUR & NUIT®, NAUTAMINE®) Méclozine (AGYRAX®) Métopimazine (VOGALENE®, VOGALIB®)

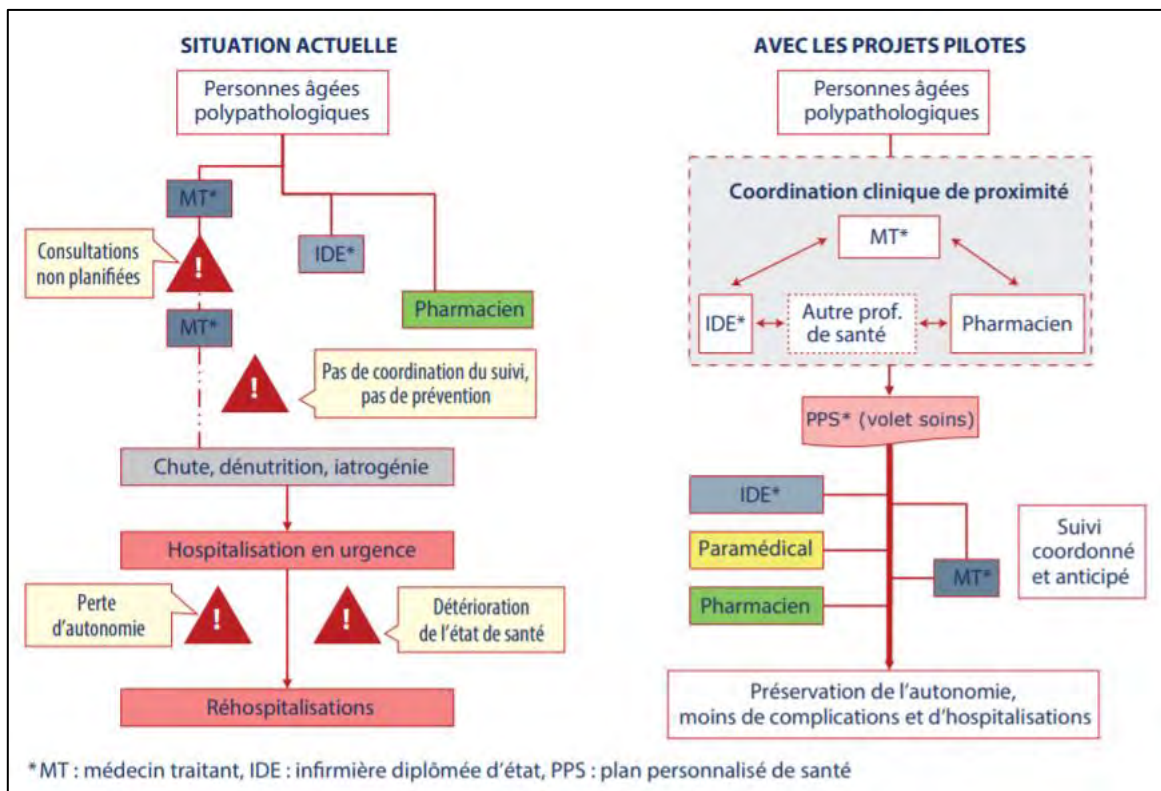
<p>Antihistaminiques H₁ de 1^{ère} génération</p>	<p>Alimémazine (THERALENE®) Chlorphéniramine (FERVEX RHUME®, HUMEX RHUME®, etc.) Clidinium-Chlordiazépoxyde (LIBRAX®) Cyproheptadine (PERIACTINE®) Dexchlorphéniramine (POLARAMINE®) Doxylamine (DONORMYL®) Hydroxyzine (ATARAX®) Méquitazine (PRIMALAN®) Oxomémazine (TOPLEXIL®) Phéniramine (FERVEX®) Prométhazine (PHENERGAN®) Triprolidine (ACTIFED RHUME®)</p>
<p>Antimuscariniques (incontinence urinaire)</p>	<p>Fésotérodine (TOVIAZ®) Flavoxate (URISPAS®) Oxybutynine (DITROPAN®) Solifénacine (VESICARE®) Toltérodine (DETRUSITOL®) Trospium (CERIS®) Ipratropium (ATROVENT®, BRONCHODUAL®)</p>
<p>Antiparkinsoniens</p>	<p>Bipéridène (AKINETON®) Trihexyphénidyle (ARTANE®, PARKINANE®) Tropatépine (LEPTICUR®)</p>
<p>Antipsychotiques</p>	<p>Chlorpromazine (LARGACTIL®) Clozapine (LEPONEX®) Cyamémazine (TERCIAN®) Flupentixol (FLUANXOL®) Lévomépromazine (NOZINAN®) Loxapine (LOXAPAC®) Olanzapine (ZYPREXA®, ZYPADHERA®) Pipotiazine (PIPORTIL®) Pimozide (ORAP®) Propériciazine (NEULEPTIL®) Zuclopenthixol (CLOPIXOL®)</p>
<p>Antispasmodiques</p>	<p>Atropine Scopolamine (SCOPODERM®)</p>

3. QUEL EST LE BUT DU REPERAGE DE LA FRAGILITE ?

Un stress chez une personne fragile peut entraîner le passage de cette personne d'un état fragile, dans lequel elle garde une certaine autonomie, vers la dépendance. Cette perte d'autonomie peut potentiellement entraîner une diminution de l'espérance de vie.

La coordination clinique des soins de proximité (Figure 6) est aujourd'hui privilégiée pour préserver l'autonomie du patient et diminuer les complications et hospitalisations chez les sujets âgés polyopathologiques (2).

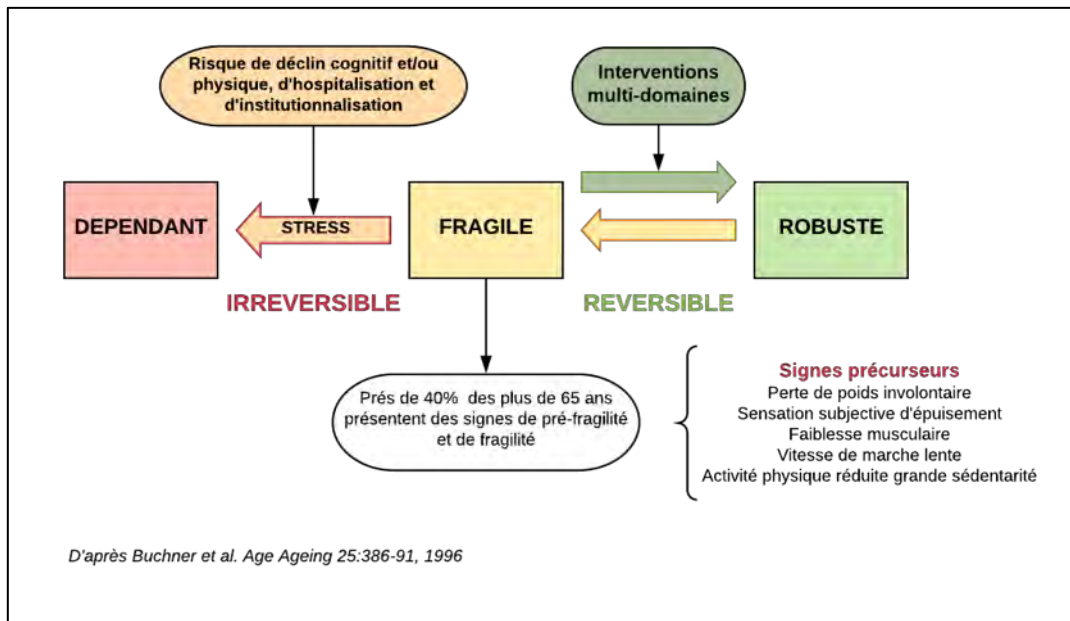
FIGURE 6 - LA COORDINATION CLINIQUE DE PROXIMITE (2)



La fragilité est un processus potentiellement réversible (Figure 7). L'optimisation thérapeutique (adaptation du traitement, déprescription de certains médicaments) peut contribuer à la régression de ce processus de fragilité.

Etant donné que le nombre de sujets âgés augmente, le repérage précoce de la fragilité dans cette population associé à des interventions pharmaceutiques (optimisation thérapeutique) permet d'éviter une entrée dans la dépendance, voire de les rendre robustes.

FIGURE 7 - REVERSIBILITE DE LA FRAGILITE (4)



4. EN QUOI CONSISTE CE REPERAGE ? QUE FAIRE APRES ?

Le concept de fragilité se décompose en 2 approches complémentaires :

- **Approche phénotypique selon les 5 critères de Fried (22) :**
 - Perte de poids involontaire
 - Vitesse de marche diminuée
 - Faible endurance
 - Faiblesse et fatigue
 - Activités physiques réduites

Si le patient ne présente aucun de ces critères, il est considéré « robuste », s'il en présente un ou deux c'est un « état pré-fragile », et s'il en présente trois ou plus il s'agit d'un patient « fragile ».

- **Approche cumulative selon Rockwood (évaluation gériatrique multi-dimensionnelle) (22).** Cette approche ne propose pas de seuil, mais un continuum définissant un degré de fragilité, ne permettant un diagnostic qu'après une évaluation gériatrique standardisée des paramètres suivants :
 - Paramètres médicaux : pathologies aiguës, pathologies chroniques, malnutrition, troubles de la marche et de l'équilibre, troubles sphinctériens, troubles sensoriels, troubles cognitifs.
 - Dépendance : ADL et activités instrumentales de la vie quotidienne (Instrumental Activities of Daily Living - IADL)
 - Dépression

- Isolement social
- Comportement
- Age
- Polymédication

Le programme Integrated Car for Older People (ICOPE) (23) : il s'agit d'un programme développé par l'OMS dans le but d'assurer une coordination des soins pour les sujets âgés, et dont le Gérotopôle du CHU de Toulouse est le référent français du projet. L'OMS a identifié **6 critères intrinsèques** pour prévenir la perte d'autonomie :

- Mobilité
- Mémoire, Cognition
- Etat nutritionnel
- Bien-être psychologique, humeur
- Vision
- Audition

Le programme ICOPE se compose de cinq étapes, à l'aide de l'application « ICOPE Monitor » :

- **STEP 1 : DEPISTAGE** - Outil rapide (moins de 10 minutes) pouvant être fait par le **pharmacien d'officine** formé. Il s'agit d'un questionnaire global, à effectuer tous les 4 mois chez les séniors (cf. *Annexe 1*). Si une anomalie est détectée lors de cette étape, le patient sera orienté en STEP 2.
- **STEP 2 : EVALUATION** – Evaluation plus profonde par des questionnaires adaptés à la perte de fonction observée à l'étape précédente. Cette étape peut être faite par un infirmier formé ou par le médecin traitant.
- **STEP 3 : PLAN DE SOIN** – Synthèse et conception du plan de soin entre l'infirmier, le médecin traitant et le médecin gériatre.
- **STEP 4 : FLECHAGE DU PARCOURS DE SOIN ET SUIVI** – Suivi du plan de soin et monitoring des fonctions.
- **STEP 5 : IMPLICATION DES COLLECTIVITES ET SOUTIEN AUX AIDANTS** – Mise en place sur le territoire des ressources nécessaires pour prévenir la dépendance.

Le pharmacien d'officine peut donc participer de façon active à ce programme en proposant un dépistage à des patients autonomes dans les actes de la vie quotidienne, et de plus de 65 ans avec comorbidités, ou de plus de 75 ans. Certains évènements peuvent nous amener à proposer cette évaluation, notamment l'achat de lunettes-loupes, d'un appareil auditif, d'une

canne, de compléments nutritionnels oraux, ou encore la prescription de certains médicaments comme les benzodiazépines.

C. NOTION D'ADHESION THERAPEUTIQUE

Une mauvaise adhésion thérapeutique (également appelée observance) est un facteur favorisant d'effets indésirables médicamenteux, qui sont deux fois plus fréquents après 65 ans (5).

Le rôle du pharmacien est important dans le suivi de cette adhésion thérapeutique lors des renouvellements en évaluant l'observance du patient. **Le questionnaire de Girerd** est un outil recommandé par l'Assurance maladie pour identifier un obstacle à l'adhésion thérapeutique (24). Cet outil (*Tableau 2*) est applicable directement à l'officine et se compose de 6 questions.

TABLEAU 2 - QUESTIONNAIRE DE GIRERD (24)

	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Girerd X. et al. Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées - Arch Mal Cœur Vaiss. 2001 Aug ; 94 (8) : 839-42

L'adhésion thérapeutique est considérée comme bonne si le patient répond « Non » à toutes les questions, moyenne s'il répond « Oui » à une ou deux questions, et mauvaise s'il répond « Oui » à trois questions ou plus.

Le pharmacien pourra alors, s'il identifie un risque de mauvaise adhésion thérapeutique, proposer des pistes d'amélioration :

- Expliquer la dispensation et toutes modifications de traitement.

- Ecrire lisiblement les consignes sur les conditionnements et/ou sur l'ordonnance et faire un plan de posologie imprimé.
- Proposer l'utilisation d'un pilulier (5).

D. PHYSIOPATHOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

L'objectif d'un vieillissement réussi est celui d'un vieillissement optimal sans handicap. Il est souvent difficile de différencier les effets du vieillissement physiologique des conséquences des pathologies, plus nombreuses chez la personne âgée.

L'évaluation du vieillissement doit tenir compte de plusieurs facteurs : physiologiques, morphologiques, cellulaires, moléculaires, psychologiques et sociaux (25).

1. MODIFICATION DES PRINCIPAUX SYSTEMES

PHYSIOLOGIQUES LIES AU VIEILLISSEMENT

TABLEAU 3 - MODIFICATION DES PRINCIPAUX SYSTEMES PHYSIOLOGIQUES ET RISQUES ASSOCIES (25)

SYSTEME	Modifications liées au vieillissement	Risques associés
APPAREIL DIGESTIF	Altérations bucco-dentaires (Usure dentaire, atrophie de la muqueuse buccale et des papilles gustatives, diminution du flux salivaire)	Diminution du goût Dénutrition
	Baisse de l'absorption du Fer, du Calcium et de la vitamine B12	Carences
	Ralentissement du péristaltisme intestinal	Ballonnement abdominal Constipation
	Perte de tonus du sphincter anal	Incontinence fécale
	Atrophie gastrique	Hypochlorhydrie → Augmentation du pH gastrique
ORGANES DIGESTIFS ANNEXES	Diminution de la masse et du débit hépatique	Impact sur le métabolisme et la pharmacocinétique des médicaments

APPAREIL MUSCULO-SQUELETTIQUE	Fonte musculaire : diminution de la masse et de la fonction musculaire	Sarcopénie : risque de chute
	Diminution des tissus osseux et cartilagineux	Ostéoporose : risque de fracture
SYSTEME IMMUNITAIRE	Déclin progressif de la réponse immunitaire et de la sécrétion d'anticorps au contact de nouveaux antigènes	Susceptibilité accrue aux infections Immunisation post-vaccinale plus faible
ORGANES DES SENS	Altération du goût et de l'odorat	Dénutrition
	<u>Vision :</u> Altération du système lacrymal Baisse d'élasticité du cristallin Épaississement du cristallin Opacification du cristallin Épaississement de la cornée Perte de cellules photoréceptrices de la rétine	Sécheresse oculaire Presbytie Myopie d'indice Cataracte Astigmatisme Baisse de l'acuité visuelle, du seuil et du champ visuel
	<u>Appareil vestibulaire :</u> Presbyvestibulie	Troubles d'équilibration
	<u>Appareil cochléo-vestibulaire :</u> Presbyacousie	Surdité, troubles de l'équilibre et de la mobilité
APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE	Perte de cellules pacemaker du nœud sinusal et gène à la conduction de la dépolarisation	Défauts de conduction, Fibrillation atriale
	Altération du baroréflexe et diminution de la réponse à une stimulation b�ta-adrénergique	Hypotension orthostatique : risque de chute
	Baisse de la compliance des vaisseaux et du myocarde : le tissu	Hypertension artérielle (vaisseaux)

	élastique est progressivement remplacé par du tissu conjonctif, plus fibreux, ce qui va augmenter les résistances vasculaires périphériques	Hypertrophie ventriculaire gauche (myocarde)
	Augmentation de l'activité pro-coagulante et augmentation du calibre de l'aorte	Risque thrombotique
SYSTEME CUTANEO-MUQUEUX	Altération du tissu élastique, épaissement fibreux du derme, aplanissement de la jonction dermo-épidermique et diminution du nombre de mélanocytes	Dermatoporose : peau plus fragile, lésions cutanées
	Diminution d'activité des glandes sébacées, sudoripares, eccrines et apocrines	Sècheresse cutanée
APPAREIL RESPIRATOIRE	Altération de la qualité des muscles inspiratoires et expiratoires : diminution de la consommation maximale d'oxygène (VO ₂ max)	Hypoxie Asthme
	Diminution des débits aériens	BPCO
SYSTEME NERVEUX CENTRAL	Perte de la masse cérébrale, avec réduction progressive des connexions synaptiques entre les neurones et ralentissement de la neurotransmission	Diminution des performances cognitives
	Déplétion globale en neurotransmetteurs (noradrénaline, dopamine, sérotonine, acétylcholine)	Maladie d'Alzheimer Maladie de Parkinson
	Déclin progressif de l'innervation périphérique des muscles squelettiques	Amyotrophie (des muscles de la main par exemple)
APPAREIL VESICAL	Troubles de la phase de remplissage vésical	Incontinence urinaire et Pollakiurie

	Troubles d'évacuation de la vessie	Dysurie Rétention vésicale
FONCTION RENALE	Atrophie rénale progressive : diminution du nombre de néphrons fonctionnels	Diminution du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) : nécessité d'adaptation posologique pour certains médicaments
	Résistance relative à l'hormone anti- diurétique (ADH) : Augmentation des diurèses nocturnes Troubles de l'équilibre hydrosodé	Risque de chute Déshydratation Hyponatrémie : risque de confusion
FONCTIONS ENDOCRINES	Moins bonne tolérance au glucose et diminution de l'activité/sensibilité insulinique	Diabète de type 2
	Déficit en hormone de croissance (GH) et en IGF-1 : diminution de la masse musculaire, de la masse osseuse et augmentation de la masse grasse	Sarcopénie Ostéoporose
	Déficit en DéHydroEpiAndrostérone (DHEA) et en mélatonine	Altération des rythmes circadiens

2. CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES DU VIEILLISSEMENT

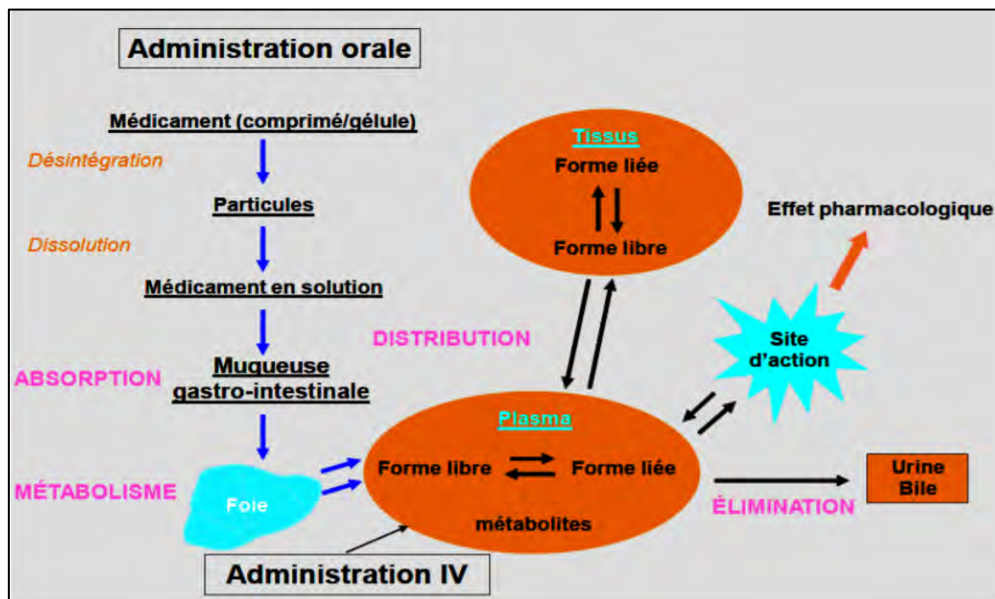
Chez le sujet âgé et en particulier chez le patient fragile, on s'attend à des modifications pharmacologiques. Ces changements liés au vieillissement ne sont pas systématiques, mais peuvent nécessiter des changements et adaptations du traitement médicamenteux.

Les différents facteurs pharmacologiques influencés par le vieillissement peuvent mener à un sous-dosage ou un surdosage médicamenteux, et par conséquent à une baisse de l'efficacité du médicament et à l'apparition d'effets indésirables.

a) MODIFICATIONS PHARMACOCINETIQUES

Les différentes étapes pharmacocinétique du médicament (*Figure 8*) vont être impactées par le vieillissement. Dans certains cas, une **adaptation de la dose** sera nécessaire.

FIGURE 8 - RAPPEL DES DIFFERENTES ETAPES PHARMACOCINETIQUES (26)



1) ABSORPTION

Différentes modifications citées dans le *Tableau 4* peuvent être en faveur d'une augmentation, ou d'une diminution de l'absorption selon le médicament prescrit.

TABLEAU 4 - FACTEURS DIMINUANT OU FAVORISANT L'ABSORPTION (27)

Facteurs en faveur d'une diminution de l'absorption	Facteurs en faveur d'une augmentation de l'absorption
<ul style="list-style-type: none"> - Diminution du péristaltisme intestinal - Altération des protéines de transport - Diminution du débit sanguin intestinal - Augmentation du pH gastrique 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de l'effet de premier passage hépatique - Augmentation du pH gastrique

2) DISTRIBUTION

Il peut y avoir une diminution ou une augmentation de la distribution selon les cas, mais on ne peut pas établir de généralités dues au vieillissement.

Les modifications en lien avec le vieillissement sont :

- La diminution des protéines plasmatiques avec pour cause la diminution de la synthèse hépatique d'albumine et/ou la dénutrition. La fraction libre (active) des médicaments à fixation protéique (antivitamines K, sulfamides, AntiInflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), antiépileptiques) va ainsi augmenter (5,27).
- La diminution de l'eau totale et l'augmentation du rapport lipides/eau avec pour cause l'augmentation de la masse grasse et la diminution de la masse maigre. Il en résulte une diminution du volume de distribution et une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments hydrosolubles. Les médicaments lipophiles, comme les benzodiazépines, pénétreront rapidement au niveau du cerveau (28), puis seront stockés dans les tissus graisseux et relargués progressivement, ce qui va allonger leur demi-vie d'élimination (5).

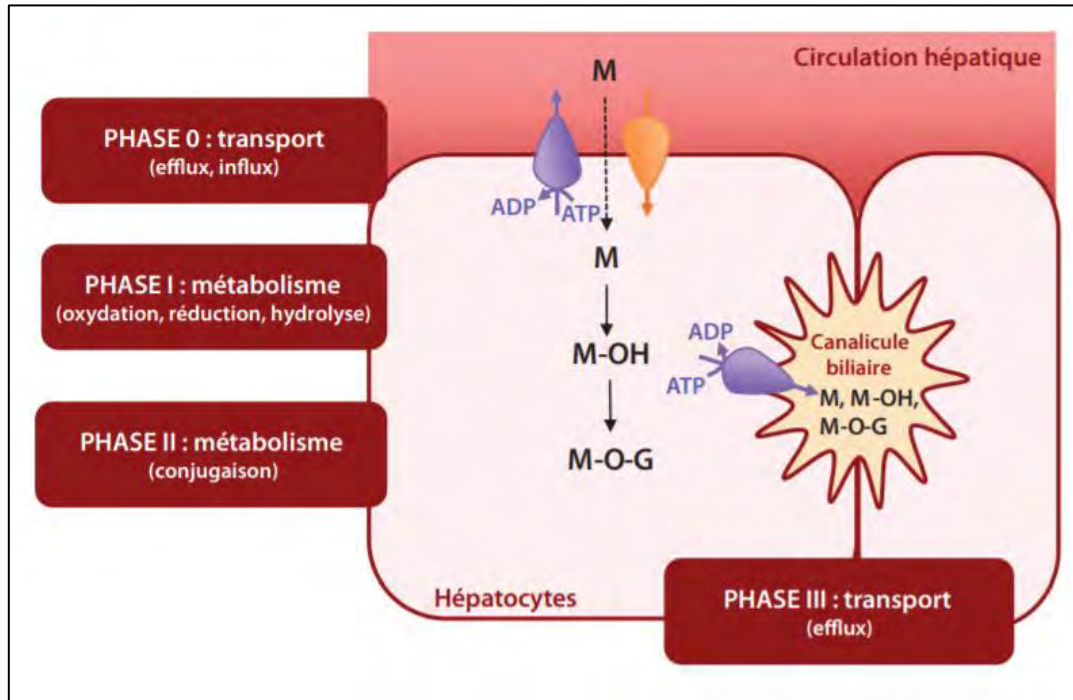
3) METABOLISATION

Pour rappel, la métabolisation hépatique est l'étape permettant de rendre une molécule hydrophile (*Figure 9*), afin de faciliter son élimination. Le résultat de cette étape peut-être un métabolite inactif, ou un métabolite actif (29).

La métabolisation implique les protéines d'influx et d'efflux, ainsi que deux phases. Les médicaments selon leur degré d'hydrophilie de base peuvent passer par l'une d'elles, les deux ou aucune.

La glycoprotéine P (p-GP) est un transporteur d'efflux. Elle est localisée dans diverses parties du corps, notamment le cerveau, et assure le transport hors de la cellule de nombreux médicaments qui sont « substrats des p-GP », limitant ainsi leur biodisponibilité.

FIGURE 9 - TRANSPORT ET METABOLISME DES MEDICAMENTS (M) AU NIVEAU HEPATIQUE (27)



La première phase (Phase I) d'oxydation implique les Cytochromes P-450 (CYP). Le système enzymatique des CYP métabolise plus de 80% des médicaments (30).

Les médicaments métabolisés par les cytochromes sont plus propices aux interactions médicamenteuses :

- Par compétition au niveau du cytochrome (deux médicaments qui sont métabolisés par le même CYP) avec pour conséquence une synthèse de métabolite plus lente
- Par inhibition ou induction au niveau du cytochrome (autre médicament ou produit pris par le patient qui inhibe ou induit le cytochrome métaboliseur du médicament en question).

A titre d'exemple, le jus de pamplemousse et le cannabis sont des inhibiteurs du CYP3A4. Associés à une prise d'Alprazolam, lui-même métabolisé par le CYP3A4, il peut y avoir une augmentation de la concentration plasmatique d'Alprazolam et un retard de son élimination.

A l'inverse, le tabac est inducteur du CYP1A2. Pris avec des médicaments métabolisés par le CYP1A2 (Agomélatine, Clomipramine, Clozapine, Olanzapine, Duloxétine, Imipramine, Miansérine, etc.) (30), il peut y avoir une diminution des concentrations plasmatiques. Ce facteur est à prendre en compte lors de l'arrêt tabagique qui peut potentiellement entraîner un surdosage médicamenteux, auquel cas une adaptation posologique sera nécessaire (31).

Outre les interactions entre les médicaments, il existe également des polymorphismes génétiques. Pour certains cytochromes, il existe des métaboliseurs lents et rapides, ce qui peut induire un sous-dosage ou un surdosage selon les médicaments (32).

A titre d'exemple, le CYP2D6, qui métabolise grand nombre de psychotropes, est sujet à un polymorphisme génétique. En effet, près de 10% de la population caucasienne présente une déficience du CYP2D6 (phénotype de métaboliseur lent), tandis que 10% présente un phénotype de métaboliseur ultra-rapide (27,32).

La seconde phase (Phase II) est responsable de réactions de conjugaison (glucuroconjugaison, sulfoconjugaison, acylation, etc.) réalisées par des enzymes qui apportent un groupement chimique (type sulfate, glucuronide, méthyl, etc.) sur un groupe fonctionnel (OH, NH₂, COOH) de la molécule. Celle-ci devient hydrophile et peut ainsi être éliminée par voie rénale.

Bien qu'il existe des variations de clairance hépatique inter-individuelle, on note chez le sujet âgé une tendance à la **diminution de la masse hépatique, du flux sanguin hépatique** par diminution du débit sanguin (33) et à la **diminution de l'expression des enzymes de phase 1** (cytochromes). L'expression des enzymes de phase 2 est relativement conservée.

4) ELIMINATION

Chez le sujet âgé, on observe une tendance à :

- La diminution de la clairance de la créatinine
- La diminution du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG), dépendant aussi des comorbidités (diabète, hypertension artérielle) (28). Cette diminution du DFG est à surveiller car elle peut diminuer la capacité d'élimination de certains médicaments, et entraîner un surdosage.

b) MODIFICATIONS PHARMACODYNAMIQUES

Le vieillissement peut entraîner des modifications pharmacodynamiques, qui pourront avoir des risques avec certains médicaments (*Tableau 5*). Dans le cas d'une altération de l'effet du médicament, on préférera **trouver une alternative thérapeutique**.

TABLEAU 5 - MODIFICATIONS PHARMACODYNAMIQUES LIEES AU VIEILLISSEMENT (28)

Modifications pharmacodynamiques	Risques
Altération des barorécepteurs	Hypotension orthostatique (précautions à prendre avec les antihypertenseurs)
Modification de la régulation corporelle	Hypothermie (précautions à prendre avec les antipsychotiques : en cas de syndrome malin des neuroleptiques, l'hypothermie peut masquer l'hyperthermie causée par ce syndrome)
Diminution de régulation de la glycémie	Hypoglycémie (précautions à prendre avec les sulfamides hypoglycémiants)
Diminution du nombre de récepteurs dopaminergiques	Symptômes pseudo-parkinsoniens (précautions à prendre avec les antipsychotiques, avec lesquels les symptômes pseudo-parkinsonien peuvent être amplifiés)
Diminution pour certains médicaments de la concentration nécessaire pour avoir une efficacité	Majoration de l'effet du médicament (Exemple : benzodiazépines, antipsychotiques, antidépresseurs, antiépileptiques, opiacés)

III. PSYCHOTROPES ET IATROGENIE CHEZ LE SUJET AGE

Certains outils peuvent aider à la prescription chez le sujet âgé, et ont servi à établir cette synthèse des recommandations :

- ❖ **Guide Prescriptions médicamenteuses Adaptées aux Personnes Âgées (PAPA) (34) (2017)** : guide réalisé par la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) et le Conseil National Professionnel de gériatrie (CNP). Ce guide regroupe 42 fiches de « bonne prescription médicamenteuse » adaptées aux sujets âgés de plus de 75 ans et destinées aux professionnels de santé.
- ❖ **Liste Revue des prescriptions MEDicamenteuses potentiellement inapproprié[e]s chez les Seniors (REMEDIES) (20) (2021)** : propose une liste de Médicaments Potentiellement Inappropriés (MPI) chez le sujet de plus de 75 ans. Outil adapté à la pratique française, avec des propositions d'alternatives pour chaque MPI.
- ❖ **Critères STOPP/START version 2 (19) (2014)** : propose une liste de critères évaluant les traitements médicamenteux prescrits chez le sujet de plus de 65 ans (traitements à arrêter ou à commencer selon les situations).
- ❖ **Critères de Beers (21) (2019)** : propose une liste de MPI chez le sujet de plus de 65 ans.
- ❖ **Liste PIM européenne (35) (2015)** : Liste de MPI chez le sujet âgé, établie par des experts de sept pays européens.
- ❖ **Indicateurs de pratique clinique de la HAS (7)** : critères d'Alerte et Maîtrise de la iatrogénie (AMI). Les indicateurs de pratique clinique AMI permettent de repérer les situations à risque (Alerte) et de mettre en œuvre les actions d'amélioration (Maîtrise), afin d'améliorer la qualité et la sécurité des soins.

A. ANTIPSYCHOTIQUES

Les antipsychotiques ont plusieurs indications (36) :

- Traitement de la schizophrénie (majoritairement).
- Troubles bipolaires.
- Agressivité persistante chez les patients présentant une démence et dans le trouble de la conduite chez les enfants et les adolescents.
- Antiémétique (vomissements lors de traitements antimitotiques post-radiothérapeutiques).
- Anxiété.
- Traitement adjuvant en cas d'épisode dépressif majeur.

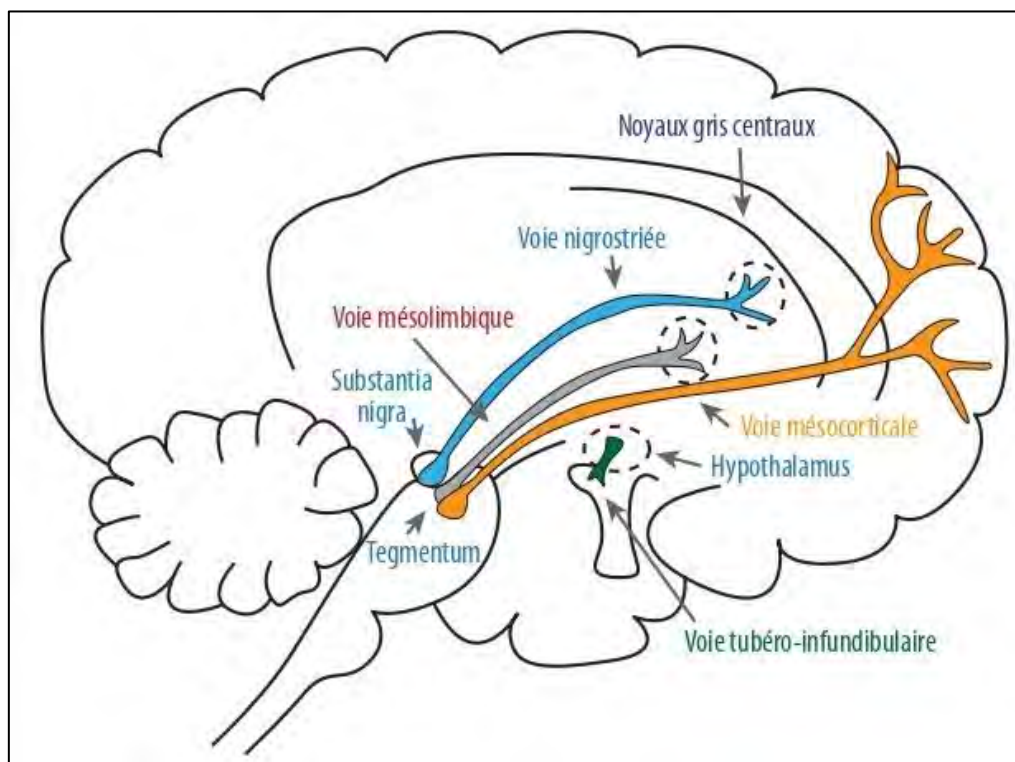
Dans cette partie, nous allons évoquer principalement leur usage dans la schizophrénie, les troubles bipolaires, et dans les troubles du comportement associés à une démence.

1. CIBLES PHARMACOLOGIQUES

La Dopamine est une monoamine de type catécholamine (dérivée de la Tyrosine) intervenant dans la régulation de la vie émotionnelle, de la motivation, et de la perception et l'organisation des comportements adaptatifs (37). Les récepteurs dopaminergiques ont deux sous-types : D₁-like et D₂-like.

La schizophrénie est une affection complexe aboutissant à une désorganisation de la personnalité, et une altération sévère du rapport à la réalité. Différentes voies sont impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie (*Figure 10*).

FIGURE 10 - LES VOIES DOPAMINERGIQUES (37)



Les deux principales voies dopaminergiques impliquées sont :

1) La voie dopaminergique mésolimbique :

Dans le cas de la schizophrénie, une **hyperactivité de cette voie** est associée aux symptômes productifs (ou positifs) de la maladie. Ceux-ci comprennent des hallucinations (visuelles, auditives, sensorielles), délires et sentiment de persécution. Cette hyperactivité se traduit, du moins en partie, par un excès d'activation des récepteurs D₂ post-synaptiques. Ainsi, les antipsychotiques de première génération sont des antagonistes des récepteurs D₂ visant à limiter leur suractivation.

2) La voie dopaminergique mésocorticale :

Dans le cas de la schizophrénie, une **hypoactivité de cette voie** est associée aux symptômes déficitaires (ou négatifs) de la maladie. Ceux-ci comprennent une diminution de l'attention, de la concentration, de la mémoire, une difficulté à penser, agir ou parler, ainsi qu'un détachement émotionnel (37).

Au niveau pharmacologique, en antagonisant les récepteurs D₂, une diminution des symptômes positifs est observée. A l'inverse, en antagonisant les récepteurs 5HT_{2A} qui activent normalement les interneurons à acide γ-aminobutyrique (GABA), une diminution du tonus GABAergique est rendue possible. Il en résulte un déficit d'inhibition des voies dopaminergiques méso-corticales, ce qui va augmenter à nouveau le tonus dopaminergique, permettant une action bénéfique sur les symptômes négatifs.

Deux autres voies sont impactées par l'action des antipsychotiques, à l'origine de certains effets caractéristiques de cette classe médicamenteuse (37) :

3) La voie dopaminergique nigrostriée :

Les antipsychotiques entraînent un déficit en dopamine au niveau de la voie nigrostriée, responsable des effets indésirables extrapyramidaux avec des mouvements anormaux (syndrome pseudo-parkinsonien, dyskinésies aiguës et tardives, akathisie) (37).

4) La voie tubéro-infundibulaire :

Les antipsychotiques entraînent la réduction de l'effet inhibiteur de la dopamine sur la sécrétion de prolactine par l'hypophyse. Cet effet peut être à l'origine d'une hyperprolactinémie, avec pour conséquence une aménorrhée/galactorrhée chez la femme et une impuissance chez l'homme (38).

2. CLASSIFICATION

La classification des antipsychotiques ne fait pas l'objet d'un consensus. En effet, on peut les classer en fonction de leur structure chimique, de leurs cibles pharmacologiques (affinité sélective pour les récepteurs) et de leurs effets cliniques (première, deuxième et troisième génération).

a) ANTIPSYCHOTIQUES DE PREMIERE GENERATION

Les antipsychotiques de première génération sont aussi appelés les neuroleptiques typiques. Ils ont été commercialisés dans les années 1950 et sont répartis en 5 familles chimiques (*Tableau 6*).

La classification Deniker et Ginestet distingue quatre catégories d'effets concernant les antipsychotiques de première génération (39,40) :

- Sédatifs : effets indésirables végétatifs importants notamment anticholinergiques
- Polyvalents : action sédative, réductrice (antipsychotique) ou désinhibitrice selon la posologie
- Désinhibiteurs (anti-déficitaires) : effets neurologiques importants notamment extrapyramidaux
- Moyens : action thérapeutique et effets indésirables modérés

TABLEAU 6 - ANTIPSYCHOTIQUES DE PREMIERE GENERATION (36,39,41,42)

Structure chimique	DCI (PRINCEPS®) et effets selon la classification de Ginestet	Cibles pharmacologiques et pharmacodynamie
Phénothiazines	<u>Molécules sédatives :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Chlorpromazine (LARGACTIL®) • Lévomépromazine (NOZINAN®) • Cyamémazine (TERCIAN®) • Propériciazine (NEULEPTIL®) <u>Molécules polyvalentes :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pipotiazine (PIPORTIL®) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Antagonistes D₂ ○ Antihistaminiques H₁ ○ Anticholinergiques et muscariniques ○ Antagonistes α₁-adrénergique
Thioxanthènes	<u>Molécules polyvalentes :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Flupentixol (FLUANXOL®) • Zuclophentixol (CLOPIXOL®) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Majoritairement antagonistes D₂
Benzamides	<u>Molécules sédatives :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tiapride (TIAPRIDAL®) <u>Molécules désinhibitrices :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Sulpiride (DOGMATIL®) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Antagonistes D₂ et D₃ principalement
Dibenzo-oxazépines	<u>Molécules polyvalentes :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Loxapine (LOXAPAC®) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Antagonistes 5HT_{2A} et D₂

Butyrophénones	<u>Molécules sédatives :</u>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Antagonistes D₂ ○ Propriétés adrénolytiques (α_1) modérées
	<ul style="list-style-type: none"> • Pipampérone (DIPIPERON®) • Dropéridol (DROLEPTAN®) 	
	<u>Molécules polyvalentes :</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Halopéridol (HALDOL®) 	
	<u>Molécules désinhibitrices :</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Pimozide (ORAP®) • Penfluridol (SEMAP®) 	

b) ANTIPSYCHOTIQUES DE DEUXIEME ET TROISIEME GENERATION

Ces antipsychotiques ont été commercialisés dans les années 1980. Ils sont aussi appelés antipsychotiques atypiques. Ils sont répartis en quatre familles chimiques (*Tableau 7*). Ils ont la particularité de cibler plus ou moins les récepteurs sérotoninergiques 5HT₂, ce qui permet une action sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

Certains auteurs considèrent une troisième génération, représentée ici par Aripiprazole, qui aurait un profil combinant un agonisme partiel des récepteurs 5HT_{1A} et un antagonisme ou un agonisme partiel des récepteurs D₂ (43).

TABLEAU 7 - ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES (41,42)

Structure chimique	DCI (PRINCEPS®)	Cibles pharmacologiques et pharmacodynamie
Benzamides	<ul style="list-style-type: none"> • Amisulpride (SOLIAN®) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Antagoniste D₂ et D₃ principalement (44)
Benzisoxazoles	<ul style="list-style-type: none"> • Rispéridone (RISPERDAL®, RISPERDALCONSTA®) • Palipéridone (TREVICTA®, XEPLION®) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Antagonistes D₂ et 5HT_{2A} ○ Propriétés adrénolytiques (α_1) modérées

Dérivés tricycliques	Dibenzodiazépines :	<ul style="list-style-type: none"> ○ Antagonistes 5HT_{2A} > D₂ ○ Propriétés anticholinergiques pour Olanzapine
	<ul style="list-style-type: none"> • Clozapine (LEPONEX®) • Olanzapine (ZYPREXA®, ZYPADHERA®) 	
	Dibenzothiazépine:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Quétiapine (XEROQUEL®) 	
Quinolinones	<ul style="list-style-type: none"> • Aripiprazole (ABILIFY®) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Antagoniste 5HT_{2A} ○ Agoniste partiel D₂ ○ Agoniste partiel 5HT_{1A} (43)

3. EFFETS INDESIRABLES ET VIEILLISSEMENT

a) EFFETS INDESIRABLES DE CLASSE DES ANTIPSYCHOTIQUES

Certains effets indésirables des antipsychotiques sont plus fréquents chez le sujet âgé (45) :

Cardiovasculaires :

- Allongement de l'intervalle QT pouvant entraîner une torsade de pointe avec un risque de mort subite. Ce risque concerne particulièrement Chlorpromazine, Dropéridol, Halopéridol, Lévomépromazine, Pimozide, Sulpiride (46).
- Arythmie.
- Accident Vasculaire Cérébral (AVC).

Hématologiques :

- Diminution des leucocytes et des plaquettes.
- Altération du métabolisme osseux.

Endocriniens et Métaboliques :

- Prise pondérale : les effets indésirables métaboliques sont fréquents, et à l'origine d'une mauvaise adhésion thérapeutique, notamment du fait de la prise de poids (47).
- Diabète de type 2.
- Hyponatrémie : les antipsychotiques peuvent induire ou exacerber un **syndrome de Sécrétion Inappropriée d'Hormone AntiDiurétique (SIADH) ou une hyponatrémie**. Une précaution particulière est nécessaire chez le sujet âgé, avec un monitoring de la natrémie en cas d'initiation de traitement ou de changement de posologie (21).
- Syndrome métabolique (*Tableau 8*)

TABLEAU 8 - SYNDROME METABOLIQUE (45)

Le syndrome métabolique :

Obésité abdominale associée à la présence d'au moins deux facteurs suivants :

- Hypertriglycéridémie
- Un faible taux de cholestérol HDL
- Hypertension artérielle (HTA)
- Hyperglycémie

Neurologiques :

- Syndrome extrapyramidal (tremblements de repos, hypertonie, akinésie), lié à l'antagonisme dopaminergique D₂ au niveau de la voie nigrostriée. Les études suggèrent que les sujets âgés développent ces symptômes à de plus faibles doses que les sujets jeunes (45).
- Dyskinésies. Les dyskinésies sont des mouvements anormaux et involontaires, le plus souvent bucco-faciaux. Elles peuvent être précoces (dès les premières prises) ou tardives (après plusieurs mois de traitement) et ne sont que partiellement réversibles à l'arrêt du traitement.
- Syndrome malin des neuroleptiques (*Tableau 9*) : à suspecter pour toute hyperthermie non expliquée chez un patient prenant un antipsychotique.

TABLEAU 9 - SYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES (48)

Le Syndrome malin des neuroleptiques

- Hyperthermie souvent supérieure à 40°C
- Confusion, agitation, coma
- Rigidité musculaire diffuse
- Tachycardie, tachypnée, tension artérielle labile

Dans la population gériatrique, les facteurs de risques semblent être la démence et les antécédents d'AVC, ainsi que la déshydratation. Les complications les plus graves sont l'insuffisance rénale aigüe associée à une Coagulation IntraVasculaire Disséminée (CIVD), la rhabdomyolyse, l'insuffisance respiratoire et des arythmies cardiaques.

Antidote : Dantrolène

Effets indésirables causés par les effets adrénolytiques : Hypotension orthostatique, chutes et fractures.

Effets indésirables causés par les effets antihistaminiques : Sédation et sécheresse buccale.

Effets indésirables causés par les effets anticholinergiques : Constipation, rétention urinaire, troubles cognitifs et confusion. Certains antipsychotiques ont de fortes propriétés anticholinergiques (*Tableau 10*).

TABLEAU 10 - LISTE DES ANTIPSYCHOTIQUES AYANT DES PROPRIETES ANTICHOLINERGIQUES (21)

Antipsychotiques ayant de fortes propriétés anticholinergiques
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chlorpromazine (LARGACTIL®) ▪ Clozapine (LEPONEX®) ▪ Cyamémazine (TERCIAN®) ▪ Flupentixol (FLUANXOL®) ▪ Lévomépromazine (NOZINAN®) ▪ Loxapine (LOXAPAC®) ▪ Olanzapine (ZYPREXA®, ZYPADHERA®) ▪ Pipotiazine (PIPORTIL®) ▪ Pimozide (ORAP®) ▪ Propériciazine (NEULEPTIL®) ▪ Zuclopenthixol (CLOPIXOL®)

b) PROFIL D'EFFETS INDESIRABLES SELON LA GENERATION

Chaque génération d'antipsychotique a un **profil type** d'effets indésirables (*Tableau 11*), bien qu'il existe une **hétérogénéité de ces effets** au sein d'une même génération (49).

TABLEAU 11 - EFFETS INDESIRABLES EN FONCTION DE LA GENERATION (47,50)

Antipsychotiques typiques	Antipsychotiques atypiques
<ul style="list-style-type: none"> ○ Hypotension orthostatique avec risque de chute (50) ○ Effets anticholinergiques ○ Effets extrapyramidaux ○ Hyperprolactinémie 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Prise de poids ○ Diabète de type 2 ○ Syndrome métabolique <p><u>Mais</u> sont moins pourvoyeurs d'effets neurologiques invalidants.</p>

Les antipsychotiques sont responsables de plus d'effets indésirables chez le sujet âgé que chez le sujet adulte, notamment des états confusionnels et une sur-sédation (51). Dans différentes études effectuées chez les patients de plus de 65 ans, il a été observé une augmentation de la mortalité, avec un **plus haut risque pour les antipsychotiques de 1^{ère} génération comparée à la 2^{ème}** (52,53), et un plus haut risque pour les antipsychotiques de 2^{ème} génération comparé à la plupart des autres psychotropes, excepté les antiépileptiques (54).

La prescription de neuroleptiques pour les troubles comportementaux de la personne démente (agitation, agressivité, hallucinations, déambulation, opposition aux soins) est problématique. Les seuls médicaments disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France dans la prise en charge de ces troubles sont le Tiapride et la Risperidone. Cependant, l'utilisation hors AMM de ces médicaments est très fréquente malgré une preuve d'efficacité très modeste dans la prise en charge de ces troubles, et la survenue de nombreux effets indésirables avec notamment une **détérioration cognitive**, un **risque de chute** majoré, une augmentation du **risque de thrombose cérébrale** et une augmentation de **mortalité** toutes causes confondues (19,55,56).

L'effet sédatif, la dyspraxie de la marche et les symptômes extrapyramidaux induits par les antipsychotiques majorent le risque de chutes, lui-même associé au risque de fractures (19). Le risque de morbi-mortalité post-chute est significatif, et on estime à un tiers la mortalité dans l'année suivant une fracture de la hanche (33). Il ne faut donc jamais négliger une première chute chez un sujet âgé.

Chaque antipsychotique a un profil d'efficacité et d'effets indésirables différent, leur utilisation si la nécessité est absolue doit se faire **en tenant compte des comorbidités** de la personne (antécédents de chute, troubles uréthro-prostatiques, troubles métaboliques), et avec une précaution particulière quant aux effets anticholinergiques et extrapyramidaux.

Les phénothiazines ne sont pas recommandées en première intention du fait de leurs effets sédatifs et anticholinergiques sévères (19).

4. PHARMACOCINETIQUE ET VIEILLISSEMENT

Une grande partie des antipsychotiques subissent un métabolisme hépatique. Une augmentation des concentrations à l'équilibre et des demi-vies de ces médicaments peut donc être observée chez le sujet âgé, ainsi que des interactions médicamenteuses, surtout en cas de polymédication.

a) LES ANTIPSYCHOTIQUES CLASSIQUES

Les Phénothiazines ont principalement un métabolisme hépatique, avec une métabolisation par le CYP2D6 pour Lévomépromazine et Chlorpromazine (30,36).

Les Thioxanthènes ont eux aussi une métabolisation hépatique, avec une métabolisation par les CYP2D6 et CYP3A4 pour Zuclopenthixol, et par sulfoxydation et desalkylation pour Flupenthixol (30,36).

Les Butyrophénones sont principalement métabolisées par voie hépatique, avec une métabolisation par CYP1A2 et CYP3A4 pour Dropéridol, par CYP2D6 et CYP3A4 pour Halopéridol, par N-déalkylation et N-oxydation pour Pipampérone et par N-déalkylation pour Penfluridol. La posologie doit être réduite de moitié pour cette famille de médicament chez le sujet âgé du fait d'une sédation et une hypotension orthostatique majorée (30,36).

Les Benzamides quant à eux ne subissent pas de métabolisation significative, mais une élimination urinaire importante et nécessitent donc une réduction de posologie chez l'insuffisant rénal (36).

La Loxapine est métabolisée par le CYP1A2. Une diminution de dose de moitié est nécessaire chez le sujet âgé (57).

b) LES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES

Parmi les benzisoxazoles, la Rispéridone est métabolisée au niveau hépatique par le CYP2D6 en un métabolite actif. La Palipéridone n'est que très peu métabolisée (30,36).

Les dérivés tricycliques ont un métabolisme principalement hépatique, avec une métabolisation par le CYP1A2 pour l'Olanzapine, par le CYP1A2, CYP3A4 et CYP2D6 pour la Clozapine, et par le CYP3A4 pour la Quétiapine (30,36).

Aripiprazole est métabolisé par le CYP3A4 et CYP2D6 (30).

L'élimination de ces molécules se fait majoritairement par voie urinaire, sauf celle de l'Aripiprazole qui est majoritairement fécale et celle de la Clozapine qui est mixte (30,58).

5. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

La principale interaction médicamenteuse à redouter chez le sujet âgé est l'utilisation concomitante de deux antipsychotiques ou plus. Cette association potentialise les effets indésirables (troubles cognitifs, syndrome confusionnel, troubles de la vigilance, chutes) sans augmentation de l'efficacité (20).

De manière générale, les antipsychotiques sont à éviter avec les agonistes dopaminergiques (Pramipexole, Ropinirole, etc.), avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT (Amiodarone, Hydroxyzine, Domperidone, Citalopram, Escitalopram, fluoroquinolones, macrolides, etc.) et avec ceux induisant une bradycardie ou une hypokaliémie (antidépresseurs, diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse, inhibiteurs de la pompe à protons, Carbamazépine, Tramadol, etc.).

L'utilisation concomitante de trois médicaments dépresseurs du système nerveux central (SNC) entraîne une majoration de la dépression centrale, du risque de syndrome confusionnel, une altération de la vigilance, de la mémoire et de l'équilibre avec risque de chute (20). Il y a également un risque d'hypotension orthostatique et par conséquent un risque de chute, en particulier chez des personnes sujettes à l'hypotension orthostatique et/ou sous antihypertenseurs. Enfin, l'association avec d'autres médicaments anticholinergiques entraîne une majoration de ces effets indésirables (20).

Les benzamides ont l'avantage de présenter un faible risque d'interactions médicamenteuses, car ils ne sont pas métabolisés par les cytochromes.

6. COMORBIDITES ASSOCIEES A UN RISQUE D'EFFETS INDESIRABLES AVEC LES ANTIPSYCHOTIQUES

Certaines comorbidités rendent d'autant plus à risque l'utilisation des antipsychotiques chez le sujet âgé (21) :

Cardiovasculaire :

- **Antécédents de syncope** : La Chlorpromazine et l'Olanzapine augmentent le risque d'hypotension orthostatique et de bradycardie, et sont à éviter chez ces sujets.

Neurologiques :

- **Syndrome confusionnel, démence et troubles cognitifs** : Les antipsychotiques augmentent le risque d'induire ou d'empirer un syndrome confusionnel, et d'effets indésirables neurologiques. Les critères de Beers (21) émettent une forte recommandation de les éviter dans ces troubles, sauf si les méthodes non pharmacologiques ont échoué, et que le sujet âgé menace de se blesser ou de blesser son entourage. Le risque est majoré avec les antipsychotiques ayant des effets anticholinergiques, qui peuvent aggraver l'état cognitif.
- **Antécédents de chutes ou de fractures** : Les antipsychotiques peuvent induire une ataxie, un ralentissement psychomoteur, une syncope et des chutes. Si l'utilisation d'un antipsychotique est nécessaire, il est recommandé de réduire l'utilisation d'autres

médicaments qui augmentent le risque de chute (antiépileptiques, antidépresseurs, hypnotiques, opioïdes, benzodiazépines et apparentés).

- **Maladie de Parkinson ou Démence à corps de Lewy**: Tous les antipsychotiques sauf la Quétiapine et la Clozapine sont à éviter car susceptibles d'augmenter les symptômes extra-pyramidaux (19).

Appareil urinaire :

- **Troubles uréthro-prostatiques** : Les antipsychotiques à fort effet anticholinergique sont potentiellement inappropriés en présence d'un prostatisme ou d'un antécédent de globe vésical, car ils entraînent un risque de globe vésical par rétention urinaire (19).

7. SPECIFICITES D'ARRET DE TRAITEMENT

L'utilisation à long terme d'antipsychotiques dans les troubles comportementaux et psychologiques liés à la démence présente des risques. La déprescription est possible et parfois recommandée, mais doit se faire progressivement et sous contrôle médical.

Un Guide de pratique clinique a été élaboré au Canada en 2018 (59) et préconise la déprescription des antipsychotique dans les situations suivantes :

- o Prise d'antipsychotique **depuis plus de trois mois** avec un état stabilisé, ou sans efficacité observée. Pour la diminution, ils préconisent une réduction de 25 à 50% de la dose toutes les 1 à 2 semaines, puis un arrêt lorsque le quart de la dose initiale est atteint. Un sevrage plus lent peut être envisagé en cas de prise de l'antipsychotique de façon chronique depuis de nombreuses années.
- o Prise d'antipsychotique **pour une insomnie primaire** (non liée à une psychose ou une démence), qui augmente le risque de confusion, d'hypotension, d'effets indésirables extrapyramidaux et de chutes (19). Si la prise se fait depuis moins de 6 semaines, le sevrage progressif n'est pas nécessaire. Si la prise remonte à un temps plus long, on peut envisager le sevrage progressif décrit ci-dessus (59).

8. SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Dans la schizophrénie ou les troubles bipolaires, l'utilisation d'antipsychotiques peut s'avérer indispensable. Il est très difficile de tirer des conclusions pour ces pathologies chez le sujet âgé car très peu d'études fiables ont été réalisées. On peut néanmoins affirmer que :

- o **Les antipsychotiques de 2^{ème} génération sont à privilégier** à ceux de 1^{ère} génération car ils présentent moins d'effets indésirables neurologiques, en particulier moins d'effets extrapyramidaux.

- L'utilisation des antipsychotiques de 2^{ème} génération à un dosage approprié chez les sujets âgés schizophrènes semble relativement sûre et bien tolérée.
- Les personnes âgées sont plus sujettes aux effets indésirables des antipsychotiques que les sujets jeunes (45).

Enfin, les phénothiazines, quelle que soit l'indication, ne sont pas recommandées en première intention chez le sujet âgé car elles présentent des effets sédatifs et anticholinergiques sévères, et un risque majoré d'hypotension orthostatique et d'effets extrapyramidaux (19).

Les antipsychotiques, qu'ils soient de 1^{ère} ou de 2^{ème} génération, sont des médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé. Ils augmentent le **risque d'AVC**, de **déclin cognitif**, et de **mortalité globale** (21,47). D'autres effets indésirables seront plus néfastes chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, notamment le risque de chute, la sédation et les effets extrapyramidaux (33,60).

Les antipsychotiques n'ont fait preuve que d'une efficacité très modeste dans les troubles comportementaux et psychologiques liés à la démence. Les critères de Beers émettent une forte recommandation de les éviter dans ce cas, sauf en cas d'échec des méthodes non pharmacologiques, et que le sujet menace de se blesser ou de blesser son entourage (21).

Dans le cas où l'usage de ces médicaments est indispensable, il est indispensable de tenir compte de la fragilité du patient. Le traitement devra se faire sur une très courte durée, et avec la devise « **START LOW, GO SLOW** » (35), propre à toutes les prescriptions de psychotropes chez le sujet âgé. Cela signifie qu'il faut commencer le traitement à des doses plus faibles que chez le sujet jeune, puis augmenter les doses progressivement si nécessaire.

B. ANXIOLYTIQUES

Les anxiolytiques sont des médicaments destinés à traiter les symptômes de l'anxiété. Les troubles anxieux sont caractérisés par une anxiété forte et durable, sans lien avec un danger ou une menace réelle, perturbant le fonctionnement normal et les activités quotidiennes (61).

1. CIBLES PHARMACOLOGIQUES ET PHARMACODYNAMIE

Les anxiolytiques ont pour but de traiter les troubles ou symptômes anxieux, en association avec une psychothérapie de fond. Les neurotransmetteurs impliqués dans l'anxiété sont le GABA, la sérotonine et la noradrénaline.

Les médicaments ayant une activité anxiolytique appartiennent à différentes familles, dont certaines sont potentiellement inappropriées en gériatrie.

a) BENZODIAZEPINES ANXIOLYTIQUES

Les BenZoDiazépines (BZD) sont les principaux anxiolytiques actuellement utilisés. Ce sont des modulateurs allostériques positifs des récepteurs GABA-A au GABA présent au niveau du SNC. Ces BZD potentialisent l'effet du GABA au niveau du neurone post-synaptique, en se fixant sur une sous-unité spécifique de ce récepteur, ce qui va renforcer la capacité du GABA à augmenter la fréquence ou la durée d'ouverture du canal chlore auquel il est couplé. L'élévation des concentrations intracellulaires de chlore induit une hyperpolarisation du neurone qui exprime le récepteurs GABA-A, ce qui va le rendre moins excitable et entraîne une dépression du SNC (62).

Les cinq effets principaux de cette famille chimique sont des effets de type : **anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivants, amnésiants et myorelaxants.**

L'initiation et l'arrêt des BZD doit se faire progressivement, avec une **durée n'excédant pas 12 semaines** incluant la période d'arrêt progressif (63).

Les BZD spécifiquement indiquées dans l'anxiété et commercialisées en France sont les suivantes : Alprazolam (XANAX®), Bromazépam (LEXOMIL®), Clobazam (URBANYL®, LIKOZAM®), Clorazépate dipotassique (TRANXENE®), Clotiazépam (VERATRAN®), Diazépam (VALIUM®), Ethyl Loflazépate (VICTAN®), Lorazépam (TEMESTA®), Oxazépam (SERESTA®), Prazépam (LYSANXIA®) (cf. *Annexe 3*).

b) ANXIOLYTIQUES NON BENZODIAZEPINIQUES

D'autres familles peuvent également être indiquées dans l'anxiété : certains antidépresseurs, l'Hydroxyzine, la Buspirone, la Prégabaline, certains antipsychotiques et l'Etifoxine (64).

Les antidépresseurs utilisés dans les troubles anxieux sont les Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine (ISRS), certains inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) (Venlafaxine et Duloxétine) et la Clomipramine (antidépresseur tricyclique). Les troubles anxieux dans ce cas doivent être présents depuis plus de 6 mois et comprennent les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles paniques, les troubles anxieux généralisés et les troubles d'anxiété sociale (43).

L'efficacité des antidépresseurs n'est pas immédiate (2 à 4 semaines), et la durée de traitement est d'au minimum 6 mois pour obtenir une rémission complète et consolidée. L'arrêt doit être progressif (34).

L'hydroxyzine (ATARAX®) est un dérivé de la Pipérazine, non apparenté chimiquement aux phénothiazines. C'est un antihistaminique H₁ avec des propriétés anticholinergiques. La durée de traitement ne doit pas excéder **12 semaines** (36).

La Buspirone a un profil qui peut être assimilé à celui d'un anxiolytique multimodal. Son action anxiolytique relèverait d'un effet agoniste partiel des récepteurs 5HT_{1A} et antagoniste des récepteurs D₂ et D₃ (43). Il s'agit d'une alternative aux BZD chez des patients présentant un risque de dépendance, par exemple à l'alcool. Le **délai de son action anxiolytique est relativement long**, d'environ 2 semaines (65), et la durée maximale de prescription est de **12 semaines**.

La Prégabaline (LYRICA®) est indiquée en 3^{ème} intention dans le Trouble anxieux généralisé du fait d'un rapport efficacité/effets indésirables modeste (66). Il s'agit d'un bloqueur de canaux calciques voltage-dépendants dont on ne connaît pas actuellement la cible cellulaire. Il a été proposé que la Prégabaline limite la libération de glutamate en inhibant ces canaux excitateurs. Ceci aurait pour effet de renforcer la transmission inhibitrice du SNC et donc de favoriser l'anxiolyse. La Prégabaline est un médicament à risque de mésusage avec un statut d'assimilé stupéfiant, dont la durée maximale de prescription est limitée à 6 mois (67).

Trois neuroleptiques peuvent être utilisés pour traiter certains états anxieux, après échec des autres traitements : Cyamémazine, Sulpiride et Halopéridol (43).

Le Chlorhydrate d'Etifoxine (STRESAM®) est une molécule appartenant à la famille chimique des benzoxazines. Son action anxiolytique se ferait également par agonisme des récepteurs GABAergique, avec une action directe de modulation allostérique positive (sur un

site distinct de celui des BZD) (68). Cependant, cette molécule indiquée dans les manifestations psychosomatiques de l'anxiété a présenté un Service Médical Rendu (SMR) défavorable après sa réévaluation en 2020 et elle est déremboursée en novembre 2021. En effet, l'étude AMETIS conclut à l'absence de démonstration d'efficacité de l'Etifoxine versus placebo, et confirme le risque d'effets indésirables rares mais potentiellement graves, notamment des atteintes dermatologiques et hépatiques (69). Elle ne sera donc pas développée dans les parties suivantes.

2. EFFETS INDESIRABLES ET VIEILLISSEMENT

a) BENZODIAZEPINES ANXIOLYTIQUES

- **Risque de chute et de fracture de la hanche** : un risque majoré de chute a été fortement associé à l'utilisation des BZD chez le sujet âgé dans diverses études (70–72) ainsi qu'un risque majoré de fracture de la hanche (73). Le risque existe pour toutes les BZD et il est majoré avec l'accumulation plasmatique des molécules ayant une demi-vie longue.
- Sédation et somnolence diurne, accidents de la route (74).
- Troubles cognitifs, syndrome confusionnel, troubles psychomoteurs, troubles du comportement, altération du rythme nyctéméral (20).
- Pharmacodépendance physique et psychique en cas d'utilisation prolongée (20).
- Tolérance : diminution progressive de l'efficacité des BZD lors d'une utilisation à long terme, qui peut entraîner une augmentation de la dose pour atteindre l'effet recherché (75).

b) AUTRES ANXIOLYTIQUES

Hydroxyzine :

- Sédation et somnolence
- Effets anticholinergiques élevés (21)
- Allongement de l'intervalle QT associé à un risque de torsade de pointe et de mort subite.

Prégabaline :

- Etourdissement, somnolence : ces effets indésirables augmentent la survenue de blessure accidentelle chez le sujet âgé, notamment les chutes (66).
- Perte de connaissance
- Confusion
- Altération de la fonction mentale

- Ralentissement du transit du tractus gastro-intestinal : nécessite une attention particulière chez le sujet âgé quant au risque de constipation (66).

Buspirone :

- Confusion
- Etourdissements, Vertiges
- Somnolence (76)

3. PHARMACOCINETIQUE ET VIEILLISSEMENT

a) BENZODIAZEPINES ANXIOLYTIQUES

Les modifications pharmacocinétiques liées au vieillissement sont responsables d'une part d'une accumulation plasmatique des BZD, et d'autre part d'une plus grande sensibilité à cette augmentation plasmatique (77). Les sujets âgés sont donc plus à risque d'effets indésirables que les sujets jeunes.

En effet, la diminution du flux sanguin hépatique et de la masse hépatique liée à l'âge entraîne une diminution de la clairance hépatique. Il y a donc une accumulation plasmatique de ces médicaments métabolisés par le foie.

De plus, les BZD étant des médicaments lipophiles, l'augmentation du rapport lipides/eau chez le sujet âgé va également entraîner une augmentation de la demi-vie de ces médicaments.

Certaines BZD sont métabolisées au niveau hépatique en molécules filles (actives ou inactives) dont la demi-vie est plus importante que la molécule mère. Ce paramètre doit être pris en compte en plus de la demi-vie de la molécule mère (*Tableau 12*), et peut faire en sorte que certaines molécules seront inadaptées aux personnes âgées malgré leur faible demi-vie initiale.

Les seules BZD anxiolytiques sujettes aux interactions avec les cytochromes sont : **Alprazolam**, métabolisé par le CYP3A4, **Clobazam** par les CYP2C19 et CYP3A4 (c'est également un inhibiteur du CYP2C19) et **Diazépam** par les CYP3A4 et CYP2C19 (30).

TABLEAU 12 - BENZODIAZEPINES ANXIOLYTIQUES COMMERCIALISEES EN FRANCE EN 2022 (78)

	DCI (PRINCEPS®)	Demi-vie (h)
Benzodiazépines anxiolytiques à demi-vie courte/intermédiaire	Alprazolam (XANAX®)	6 à 18h
	Clotiazépam (VERATRAN®)	4h
	Lorazépam (TEMESTA®)	9 à 20h
	Oxazépam (SERESTA®)	4 à 11h
Benzodiazépines anxiolytiques à demi-vie longue	Bromazépam (LEXOMIL®)	8 à 20h
	Clobazam (URBANYL®, LIKOZAM®)	10 à 31h
	Clorazépate dipotassique (TRANXENE®)	30 à 150h
	Diazépam (VALIUM®)	15 à 60h
	Loflazépate d'éthyle (VICTAN®)	73 à 119h
	Prazépam (LYSANXIA®)	65h

Le seuil généralement admis pour les BZD à demi-vie longue est supérieur ou égal à 20 heures (79).

Les sujets âgés ont un métabolisme diminué pour les BZD à demi-vie longue, ce qui entraînera plus d'effets indésirables dans cette population. On préconise donc les BZD à demi-vie courte ou intermédiaire, sans métabolite actif ainsi qu'une diminution de moitié de la posologie usuelle (34) :

- Oxazépam : molécule à utiliser en priorité car elle a une demi-vie courte et aucun métabolite actif.
- Lorazépam : molécule adaptée pour une anxiété plus importante, sa demi-vie plus longue permet de lisser les pics d'anxiété.
- Alprazolam
- Clotiazépam

Toutes les autres BZD sont à demi-vie longue, et donc non recommandées chez la personne âgée. Cependant, quelle que soit leur demi-vie, toutes les BZD entraînent chez le sujet âgé

une augmentation du risque de troubles cognitifs, de syndrome confusionnel, de chutes, de fractures et d'accidents de la route (21).

b) AUTRES ANXIOLYTIQUES

L'**Hydroxyzine** a une demi-vie de 20 heures et elle est métabolisée par N- et O-désalkylation en métabolites actifs. Sa clairance est diminuée chez le sujet âgé et sa demi-vie d'élimination est de 29 heures dans cette population (80). Les effets anticholinergiques et sédatifs sont donc prolongés, et le risque de troubles cardiaques augmenté. Il est fortement recommandé d'éviter l'Hydroxyzine chez le sujet âgé (21) et, si toutefois le traitement est estimé nécessaire, la dose maximale sera de 50 mg par jour (80).

La **Prégabaline** est éliminée principalement par voie rénale. La clairance de Prégabaline est diminuée chez le sujet âgé du fait d'une diminution de la clairance de la créatinine liée à l'âge (81). Une réduction de la dose peut donc être nécessaire dans cette population.

La **Buspirone** est métabolisée par voie hépatique par le CYP3A4 ce qui peut entraîner des interactions pharmacocinétiques (76).

4. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

a) BENZODIAZEPINES ANXIOLYTIQUES

Les interactions médicamenteuses sont majoritaires chez le sujet âgé (82). Elles représentent la circonstance d'effets indésirables associés aux BZD la plus fréquente.

Les médicaments **opioïdes**, entraînant une dépression respiratoire, sont la principale cause d'interactions médicamenteuses, suivis des **antihistaminiques sédatifs** et les **antidépresseurs sédatifs** (82). L'interaction des BZD avec les opioïdes a été récemment ajoutée comme association à éviter chez le sujet âgé car susceptible d'augmenter le risque d'overdose (21). L'association avec d'autres dépresseurs du SNC (alcool, dérivés morphiniques, neuroleptiques, barbituriques, anxiolytiques non BZD, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H₁ sédatifs, antihypertenseurs centraux, etc.) induit une potentialisation de l'effet accentuant le risque de sédation, d'accident de la route, de dépression respiratoire, de coma et de décès. **L'association de deux BZD n'est pas recommandée** car n'apporte pas d'amélioration de l'efficacité et entraîne plus de risques d'effets indésirables (20).

b) AUTRES ANXIOLYTIQUES

L'Hydroxyzine présente de nombreux risques d'interactions pharmacodynamiques par potentialisation des effets indésirables. Elle est contre-indiquée avec les **médicaments qui allongent l'intervalle QT**. L'utilisation concomitante de plusieurs (deux ou plus) **médicaments à effet anticholinergiques** est déconseillée chez le sujet âgé car à risque de toxicité anticholinergique (19,20).

L'association de Prégabaline avec des **opioïdes** chez le sujet âgé augmente le risque d'effets indésirables sévères liés à la sur-sédation notamment la dépression respiratoire avec un risque de décès (21).

5. COMORBIDITES ASSOCIEES A UN RISQUE D'EFFETS INDESIRABLES AVEC LES ANXIOLYTIQUES

a) BENZODIAZEPINES ANXIOLYTIQUES

Certaines comorbidités rendent d'autant plus à risque l'utilisation des anxiolytiques chez le sujet âgé (21) :

Neurologiques :

- **Syndrome confusionnel ou à risque de syndrome confusionnel** : Ce syndrome peut être causé ou empiré par les BZD.
- **Démence ou troubles cognitifs** : Les BZD causent des effets indésirables neurologiques.
- **Antécédents de chutes ou fractures** : L'ataxie, le ralentissement psychomoteur, des pertes de connaissance sont des effets indésirables des BZD, qui peuvent entraîner des chutes supplémentaires. Les molécules à demi-vie courte ne sont pas plus sûres à ce niveau que celles à demi-vie longue (21).

Appareil respiratoire :

- **Insuffisance respiratoire aiguë ou chronique** (Asthme, BPCO) : La dépression respiratoire induite par ces médicaments est susceptible d'empirer les symptômes respiratoires (19). L'utilisation de BZD en présence de Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) non appareillé est contre-indiquée.

Appareil musculo-squelettique :

- **Ostéoporose** : Le risque de fracture est majoré (82).

b) AUTRES ANXIOLYTIQUES

L'Hydroxyzine, du fait de ses forts effets anticholinergiques, ne doit pas être utilisée en présence d'une **démence** ou d'un **syndrome confusionnel** car il y a un risque d'exacerber les troubles cognitifs. Il y a également un risque d'exacerbation d'un glaucome à angle fermé, et un risque de globe vésical en cas de **rétention urinaire chronique** ou d'**hypertrophie bénigne de la prostate** (20). Enfin, les médicaments anticholinergiques ne doivent pas être utilisés en présence d'une **constipation chronique** lorsque des alternatives existent, car ils majorent la constipation et entraînent un risque de fécalome (19).

La Prégabaline fait partie de la liste de médicaments pour lesquels le dosage devrait être réduit chez le sujet âgé atteint d'une **insuffisance rénale modérée** (DFG < 60 ml/minute), chez qui les effets indésirables neurologiques pourraient être augmentés (21).

6. SPECIFICITES D'ARRET DE TRAITEMENT

Benzodiazépines

De nombreux patients prennent des BZD depuis de nombreuses années sans indication précise, ce qui doit faire envisager au médecin un arrêt progressif de ce médicament (83). Des études récentes semblent démontrer la faisabilité et l'innocuité relative de la déprescription des BZD chez le sujet âgé, ainsi qu'une importance de la **collaboration pharmacien-médecin** pour ce faire (77,84).

L'arrêt brutal d'une BZD provoque un **syndrome de sevrage** caractérisé par :

- Des symptômes anxieux : anxiété, attaque de panique, hyperventilation, tremblements, insomnie, douleurs et raideurs musculaires, altération de la vision, anorexie, perte de poids, sueurs, irritabilité.
- Troubles cognitifs, troubles mnésiques, confusion
- Troubles digestifs : diarrhée, constipation
- Evènements majeurs : convulsions et symptômes psychotiques (74).

Une diminution progressive est recommandée en vue de l'arrêt, sur une durée allant, selon les articles, de 2 semaines (le plus souvent 4 à 10 semaines) à 6 mois, la plus longue étant réservée à une utilisation chronique depuis plusieurs années (85) .

Les recommandations des sociétés savantes peuvent aider la déprescription des BZD chez le sujet âgé (74,85) :

- Informer le patient des symptômes du sevrage, ainsi que des conseils d'hygiène du sommeil ou de méthode non pharmacologique de lutte contre l'anxiété.

- Commencer par une réduction de dose de 12,5 à 25% chaque semaine ou chaque mois (77).
- La dose peut être maintenue une ou deux semaines supplémentaires en cas de symptômes de sevrage.

Prégabaline

Des symptômes de sevrage ont été observés lors de l'interruption d'un traitement à court ou long terme par la Prégabaline : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, nervosité, dépression, douleurs, convulsions, hyperhidrose, et étourdissements, suggérant une dépendance physique (66). Le patient doit en être informé en début de traitement.

7. SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Les alternatives non pharmacologiques doivent être favorisées chez le sujet âgé (approches comportementales et/ou thérapie cognitivo-comportementale) (20).

En cas de nécessité d'une approche pharmacologique (échec des alternatives non pharmacologiques), certaines benzodiazépines peuvent être recommandées dans les troubles anxieux chez le sujet âgé sont celles à demi-vie courte, ce qui limitera le risque d'effets indésirables. Une **posologie maximale diminuée de moitié** est recommandée, ainsi qu'une durée ne dépassant pas **12 semaines** (35). La molécule de premier choix est l'Oxazépam, qui n'a aucun métabolite actif, suivi de Lorazépam, Alprazolam et Clotiazépam. Il est également recommandé de favoriser l'optimisation posologique de la monothérapie et d'éviter toute duplication de classe médicamenteuse, notamment l'utilisation de deux anxiolytiques de type benzodiazépine (19).

Les benzodiazépines et apparentés peuvent être envisagés en cas de démence (associée fréquemment à une anxiété, des troubles du sommeil et une agitation) chez le sujet âgé, mais uniquement en cas d'échec des alternatives thérapeutiques proposées. En effet, ce sont des médicaments potentiellement inappropriés dans cette population car ils sont susceptibles d'aggraver les troubles de la mémoire et de la vigilance (20).

L'hydroxyzine n'est pas recommandée dans cette population du fait de ses effets anticholinergiques, responsables de conséquences graves chez le sujet âgé.

En cas d'anxiété sévère persistante, certains antidépresseurs ou encore la Prégabaline peuvent être envisagés car plus appropriés que les benzodiazépines pour un traitement prolongé (19). Le choix de la molécule se fera en fonction des pathologies associées (voir page 82 pour les Antidépresseurs).

La Buspirone semble être efficace, bien tolérée et présenter moins d'effets indésirables que les benzodiazépines chez le sujet âgé, bien qu'un manque d'études spécifiques à cette population soit à déplorer (86).

C. HYPNOTIQUES

Les hypnotiques sont des médicaments destinés à traiter les troubles du sommeil. L'insomnie se manifeste par des difficultés à s'endormir ou à rester endormi toute la nuit, avec des répercussions importantes sur le fonctionnement diurne (87).

Le Manuel Diagnostique et statistique des troubles mentaux V (DSM-V) distingue l'insomnie aiguë (quelques jours), subchronique (un à trois mois), et chronique (plus de trois mois). L'insomnie chronique se caractérise par un ou plusieurs des symptômes suivants : difficulté dans l'initiation du sommeil, dans le maintien du sommeil et réveils matinaux avec incapacité de se rendormir. Cette difficulté de sommeil se produit **depuis au moins 3 mois, et au moins 3 nuits par semaine**. Elle entraîne des **répercussions pendant la journée** (fatigue, irritabilité, inattention) et provoque un **sentiment de détresse** ou perturbe le fonctionnement diurne (87).

Le sommeil est constitué de 2 types : le sommeil lent qui se décompose en 3 stades : N1 (phase de transition entre veille et sommeil), N2 (léger) et N3 (profond), suivi par le sommeil paradoxal (88).

Chez le sujet âgé, on observe majoritairement une diminution de la proportion du sommeil lent profond (N3) qui induit une fragmentation du sommeil avec des réveils et micro-réveils, une diminution du sommeil paradoxal, et une augmentation du sommeil lent léger (N2). Cela se traduit par une diminution du temps total de sommeil et de son efficacité. On a aussi une latence d'endormissement augmentée, des réveils précoces, et une diminution de la sécrétion de mélatonine altérant le rythme circadien (89).

Les troubles du sommeil sont très fréquents et jusqu'à 50% des personnes âgées se plaignent de difficultés à initier ou à maintenir le sommeil (90). Les conséquences sont une augmentation de la morbi-mortalité, un déclin cognitif et une diminution de la fonctionnalité et de la qualité de vie du patient (90,91).

1. CIBLES PHARMACOLOGIQUES ET PHARMACODYNAMIE

Les hypnotiques sont des substances capables d'induire et /ou de maintenir le sommeil. Ils sont majoritairement représentés par la famille des benzodiazépines et apparentés, les molécules retrouvées étant toutefois différentes de celles utilisées pour l'anxiolyse. On retrouve aussi des antihistaminiques H₁.

a) BENZODIAZEPINES ET APPARENTES

La durée de prescription maximale recommandée pour les BZD hypnotiques et apparentés est de **4 semaines au maximum**, incluant la période d'arrêt progressif. Chez le sujet âgé, on privilégiera toujours une dose minimale, c'est-à-dire la moitié de la dose utilisée chez l'adulte.

Les BZD spécifiquement indiquées dans le traitement de l'insomnie sont Estazolam (NUCTALON®), Loprazolam (HAVLANE®), Lormétazépam (NOCTAMIDE®) et Nitrazépam (MOGADON®) (cf. *Annexe 3*).

Les médicaments apparentés aux BZD sont représentés en France par Zolpidem (STILNOX®) et Zopiclone (IMOVANE®). Zopiclone appartient à la famille chimique des cyclopyrrolones et se fixe aux récepteurs BZ1 et BZ2 (associés aux récepteurs GABA-A). Zolpidem appartient à la famille chimique des imidazopyridines et se fixe préférentiellement aux récepteurs BZ1.

Théoriquement, ces molécules ont des propriétés similaires aux BZD (hypnotiques, anxiolytiques, anticonvulsivantes, amnésiantes et myorelaxantes). Aux doses usuelles, leurs propriétés sont principalement hypnotiques.

b) AUTRES HYPNOTIQUES

La Doxylamine (DONORMYL®) est un antihistaminique H₁ de première génération, de la classe des éthanolamines. Elle requiert une attention particulière car c'est un médicament en vente libre, donc plus **à risque de mésusage** (92), nécessitant une surveillance par le pharmacien d'officine.

L'Alimémazine (THERALENE®) et la Prométhazine (PHENERGAN®) sont des molécules de la famille des phénothiazines à chaîne latérale aliphatique, ayant des propriétés majoritairement antihistaminiques H₁, mais également anti-dopaminergiques, anticholinergiques centrales et périphériques, et adrénolytiques α_1 .

La Mélatonine 2mg (CIRCADIN®) est indiquée pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire chez les patients de plus de 55 ans (93). Il s'agit d'une méthode de resynchronisation du sommeil. Les résultats des études concernant son efficacité sont discordants, toutefois

certaines études ont trouvé une efficacité dans l'amélioration du sommeil chez le sujet âgé, entre des doses allant de 1 à 6 mg (94).

2. EFFETS INDESIRABLES ET VIEILLISSEMENT

a) BENZODIAZEPINES ET APPARENTES

L'utilisation d'une BZD ou apparenté pendant plus de 4 semaines expose à un risque majoré de sédation, confusion, troubles de l'équilibre, chutes et accidents de la route (19).

Bien que ces médicaments soient efficaces sur la latence d'endormissement, la fréquence des réveils nocturnes, la qualité et la durée totale de sommeil, leur utilisation prolongée expose aux effets indésirables suivants :

- Tolérance, avec la nécessité d'augmenter les doses pour atteindre l'effet recherché.
- Pharmacodépendance
- Insomnie rebond lors de l'arrêt du traitement
- Sédation diurne résiduelle
- Incoordination motrice
- Troubles cognitifs
- **Risque accru de chute** chez le sujet âgé (90).

Selon cet article de psychopharmacologie clinique de 2018, l'auteur a analysé le risque de chute chez le sujet âgé en particulier. Il en conclut pour les hypnotiques en général (95) :

- Les hypnotiques à longue demi-vie entraînent une **sédation persistante** le matin et dans la journée, un **ralentissement cognitif**, des **réflexes psychomoteurs ralentis**, une augmentation du risque d'accidents, de chutes et de fractures
- Concernant Zolpidem et Zopiclone (aussi appelés « Z-drugs ») qui ont une demi-vie très courte, il évoque la possibilité que les comorbidités causant l'insomnie peuvent augmenter le risque de chutes et de fractures.

En outre, ces médicaments peuvent ralentir les réflexes psychomoteurs des sujets qui se lèvent tard la nuit (ce qui est le cas de nombreux sujet âgés lors des diurèses nocturnes).

Le risque de chutes et de fractures associées lié à ces « Z-drugs » ne peut donc être exclu et le patient doit en être informé.

Le risque de chute est d'autant plus grand chez le sujet âgé du fait du ralentissement psychomoteur et de la **fragilité osseuse liée à l'âge**.

Une autre étude observationnelle rétrospective de 2018 dans un hôpital essentiellement à visée gériatrique de Sevran (Seine-Saint-Denis) a été réalisée sur les déclarations de chutes

au sein de l'hôpital. Elle conclut à une **forte consommation de BZD** chez ces patients (60%), et suggère qu'un ajout de BZD ou une augmentation de la posologie récente **semble majorer ce risque de chutes** (96).

Les apparentés aux BZD ont les mêmes effets indésirables que les benzodiazépines chez le sujet âgé, avec une augmentation de la fréquence de passage aux urgences et d'hospitalisation, et une amélioration minime de la latence d'endormissement et de durée totale de sommeil (21). Les critères de Beers émettent une forte recommandation de les éviter dans cette population.

b) AUTRES HYPNOTIQUES

La Doxylamine fait partie des médicaments ayant de **fortes propriétés anticholinergiques** aux dose thérapeutiques (*Tableau 13*). Elle n'est donc pas recommandée chez le sujet âgé.

L'Alimémazine et la Prométhazine ne sont pas recommandées chez le sujet âgé à cause de nombreux effets indésirables :

- Effets extrapyramidaux : troubles de la coordination motrice et tremblements, plus fréquents chez le sujet âgé (effets anti-dopaminergiques)
- Forts **effets anticholinergiques** (*Tableau 13*)
- **Hypotension orthostatique** (effets adrénolytiques)
- Toxicité cardiaque : allongement de l'intervalle QT
- Risque de photosensibilisation
- Risque de développement d'une tolérance (21)

TABLEAU 13 - LISTE DES HYPNOTIQUES AYANT DES PROPRIETES ANTICHOLINERGIQUES (21)

Hypnotiques ayant de fortes propriétés anticholinergiques
<ul style="list-style-type: none">▪ Alimémazine (THERALENE®)▪ Doxylamine (DONORMYL®)▪ Prométhazine (PROMETHAZINE®)

3. PHARMACOCINETIQUE ET VIEILLISSEMENT

a) BENZODIAZEPINES ET APPARENTES

Tout comme les BZD anxiolytiques, on favorisera des molécules avec une demi-vie courte (*Tableau 14*) pour éviter le risque d'accumulation et par conséquent la iatrogénie (97).

TABLEAU 14 - BENZODIAZEPINES HYPNOTIQUES COMMERCIALISEES EN FRANCE EN 2022 (78,98)

	DCI (PRINCEPS®)	Demi-vie (h)
Benzodiazépines hypnotiques à demi-vie courte ou intermédiaire	Loprazolam (HAVLANE®)	3,3 à 14,8 h
	Lormétazépam (NOCTAMIDE®)	10 h
	Estazolam (NUCTALON®)	10 à 31 h
Benzodiazépines hypnotiques à demi-vie longue	Nitrazépam (MOGADON®)	17 à 48 h
Apparentés aux benzodiazépines	Zolpidem (STILNOX®)	0,7 à 3h
	Zopiclone (IMOVANE®)	5 h

Le seuil généralement admis pour les BZD à demi-vie longue est supérieur ou égal à 20 heures (79).

Pour Lormétazépam par exemple, il a été mis en évidence un taux de clairance plasmatique plus faible chez le sujet âgé comparé au sujet jeune, une demi-vie plasmatique terminale plus longue, et des taux plasmatiques à l'équilibre plus élevés (99), justifiant l'utilisation de la posologie la plus faible possible.

Aucune des quatre BZD hypnotiques citées dans le *Tableau 14* n'est métabolisée par les cytochromes, contrairement aux apparentés. En effet, **Zolpidem et Zopiclone** sont métabolisés significativement par les CYP3A4, et donc sujets aux interactions pharmacocinétiques (30).

b) AUTRES HYPNOTIQUES

L'Alimémazine et la Prométhazine ont une demi-vie variable (10 à 15 heures) ainsi qu'une liposolubilité à l'origine d'un volume de distribution élevé (100).

La Doxylamine a une demi-vie d'élimination de 10 heures. Elle est métabolisée par le foie par déméthylation et N-acétylation.

Ces trois médicaments **ont une clairance diminuée chez le sujet âgé**, ce qui va augmenter le risque d'effets anticholinergiques (21).

4. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

a) BENZODIAZEPINES HYPNOTIQUES

Les interactions médicamenteuses des BZD hypnotiques et apparentés sont les mêmes que celles citées dans les interactions médicamenteuses des anxiolytiques (**Benzodiazépines anxiolytiques page 57**).

Zolpidem et Zopiclone peuvent également voir leur concentration augmentée ou diminuée respectivement par les médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 (30).

Toute duplication de classe médicamenteuse est à éviter, par exemple l'utilisation de deux BZD, et il est recommandé de favoriser l'optimisation posologique de la monothérapie (19).

b) AUTRES HYPNOTIQUES

Pour l'Alimémazine, la Doxylamine et la Prométhazine, les interactions sont principalement pharmacodynamiques par accumulation des effets indésirables. Il faudra donc éviter l'association avec d'autres médicaments aux propriétés anticholinergiques, ainsi que ceux induisant une dépression respiratoire et les dépresseurs du système nerveux central (dont l'alcool) (19).

Des précautions supplémentaires sont à prendre pour Alimémazine et Prométhazine du fait de leurs nombreux effets indésirables :

- Elles abaissent le seuil épiléptogène, une précaution particulière sera donc à prendre chez les patients épiléptiques (100).
- Eviter les médicaments pouvant induire des effets extrapyramidaux ou un syndrome malin des neuroleptiques (notamment les antipsychotiques) ainsi que les médicaments allongeant l'intervalle QT.
- Le risque d'hypotension orthostatique sera majoré chez une personne sous antihypertenseurs (20).

5. COMORBIDITES ASSOCIEES A UN RISQUE D'EFFETS INDESIRABLES AVEC LES HYPNOTIQUES

a) BENZODIAZEPINES HYPNOTIQUES

Les risques associés aux comorbidités des BZD hypnotiques et apparentés sont les mêmes que ceux cités dans les comorbidités associées à un risque d'effet des anxiolytiques (**Benzodiazépines anxiolytiques page 57**).

b) AUTRES HYPNOTIQUES

L'Alimémazine, la Doxylamine et la Prométhazine sont susceptibles d'aggraver un SAHOS préexistant, et sont également contre-indiquées en cas d'antécédent personnel ou familial de glaucome à angle fermé et en cas de troubles uréthro-prostatiques du fait de leurs effets anticholinergiques (19).

6. SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS CHEZ LE SUJET AGE

Les méthodes non pharmacologiques qui doivent toujours être privilégiées pour lutter contre les troubles du sommeil chez le sujet âgé sont :

- **L'hygiène du sommeil** : les mesures suivantes doivent toujours être rappelées :
 - Eviter les diners trop copieux.
 - Eviter dans les heures précédant le coucher la consommation d'alcool, de caféine, ou de tabac.
 - Eviter toute activité sportive après 20 heures.
 - Eviter les écrans (télévision, ordinateur, etc.) avant le coucher, qui perturbent la sécrétion de mélatonine et dérèglent notre horloge biologique du fait de la lumière bleue.
 - Essayer de se coucher régulièrement à la même heure.
 - Eviter les siestes prolongées au cours de la journée (101).

Ces règles restent mal appliquées chez les consommateurs d'hypnotiques, il faut donc toujours rappeler la faible efficacité des hypnotiques au long cours, ainsi que leurs effets indésirables (102).

- **Les thérapies cognitivo-comportementales** : amélioration des croyances cognitives et des comportements contre-productifs qui interfèrent avec le sommeil. Ces thérapies ont fait leurs preuves chez le sujet âgé, et sont à favoriser en première intention en cas d'insomnie chronique (103).
- **Les thérapies de restriction du sommeil** : limiter le temps passé au lit pour améliorer l'efficacité du sommeil.

- **Les thérapies de contrôle des stimuli** : réassocier l'utilisation du lit au seul sommeil.
- **Les techniques de relaxation.**

Si les mesures non pharmacologiques sont insuffisantes, on pourra alors tenter une approche pharmacologique avec précaution, en réévaluant le traitement régulièrement.

La Mélatonine sera à privilégier en première intention chez le sujet âgé (20).

Les benzodiazépines et apparentés peuvent être recommandés en deuxième intention, en favorisant les molécules à **demi-vie courte**, à dose inférieure ou égale à la **moitié de la dose** proposée chez l'adulte jeune (20). Chez le sujet âgé, on privilégiera donc Zolpidem ou Zopiclone à demi-dose, ou encore Lormétazépam, toujours à demi-dose (34).

Enfin, il est fortement recommandé d'éviter l'Alimémazine, la Prométhazine et la Doxylamine, qui sont des antihistaminiques de première génération aux propriétés anticholinergiques (21).

D. ANTIDEPRESSEURS

En 2017, parmi les personnes âgées de 18 à 75 ans, la prévalence de la dépression était estimée à 9,8%, avec deux fois plus de femmes (13%) que d'hommes (6,4%) (104). Selon une estimation de l'OMS en 2017, la dépression toucherait environ 7% des personnes de plus de 60 ans dans le monde, mais est probablement sous-diagnostiquée dans cette population car concomitante avec d'autres problèmes liés à l'âge (105).

L'Episode Dépressif Caractérisé (EDC) se définit selon la DSM-V (106) par au moins un des deux symptômes suivants présent toute la journée et presque tous les jours :

- Humeur dépressive signalée par le sujet (sentiment de tristesse ou vide) ou observée par les autres (pleurs).
- Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir (anhédonie) pour toutes ou presque toutes les activités.

Associée à au moins quatre des symptômes suivants :

- Perte ou gain de poids significatif (5%) en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit tous les jours.
- Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
- Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours.
- Fatigue ou perte d'énergie tous les jours.

- Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
- Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

Ces symptômes vont être présents pendant au moins deux semaines et vont induire une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social et professionnel.

Le diagnostic s'accompagne de marqueurs de sévérité et d'évolution (106) :

- Episode unique ou récurrent
- Intensité légère, modérée ou sévère
- En rémission partielle ou complète

1. CIBLES PHARMACOLOGIQUES ET PHARMACODYNAMIE

a) LES NEUROMEDIATEURS

Sérotonine

La sérotonine est une monoamine dérivée du Tryptophane. Elle joue un rôle régulateur dans la cognition, le comportement, et la régulation émotionnelle au niveau du SNC. De nombreuses études ont démontré qu'un déficit de sérotonine dans le cerveau conduit à des symptômes dépressifs, ce phénomène étant partiellement corrigé par des précurseurs de la sérotonine. Ce dysfonctionnement sérotoninergique implique à la fois une faible synthèse neuronale sérotonine, une forte dégradation, mais aussi un fonctionnement anormal des récepteurs sérotoninergiques 5HT (107,108).

Noradrénaline

La NorAdrénaline (NA) est une monoamine de type Catécholamine (dérivée de la Tyrosine). Comme la sérotonine, elle joue un rôle régulateur dans la cognition, dans le comportement, et dans la régulation émotionnelle au niveau du SNC.

On note chez les personnes souffrant d'un EDC une atténuation de la neurotransmission noradrénergique (108), susceptible d'entraîner également une diminution du tonus sérotoninergique (109).

Dopamine

La Dopamine joue un rôle clé dans le circuit de la récompense, la capacité à éprouver du plaisir (hédonie/anhédonie), la concentration, la motivation et les fonctions psychomotrices.

On note chez les personnes souffrant d'un EDC un mauvais fonctionnement des neurones dopaminergiques, induisant des symptômes dépressifs (désespoir, perte d'intérêt) (110).

b) LES DIFFERENTES CLASSES D'ANTIDEPRESSEURS :

(1) LES INHIBITEURS SELECTIFS DE RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS)

Les ISRS agissent au niveau de la fente synaptique en inhibant le Transporteur de la SERotonine (SERT) responsable de la recapture de la sérotonine dans le neurone présynaptique (*Figure 11*), avec pour résultat une augmentation de sérotonine au niveau synaptique. Ils possèdent généralement une bonne tolérance et sécurité d'utilisation, certaines de ces molécules peuvent donc être recommandées chez le sujet âgé (111).

- **Citalopram (SEROPRAM®)**
- **Escitalopram (SEROPLEX®)**
- **Fluoxétine (PROZAC®)**
- **Fluvoxamine (FLOXYFRAL®)**
- **Paroxétine (DEROXAT®)**
- **Sertraline (ZOLOFT®)**

(2) LES INHIBITEURS DE RECAPTURE DE LA SEROTONINE ET DE LA NORADRENALINE (IRSNA)

Ces agents pharmacologiques sont des inhibiteurs non sélectifs qui bloquent à la fois les SERT et les Transporteurs de la NorAdrénaline (NAT) (ou NorEpinephrine Transporter (NET)) (*Figure 11*), résultant en une augmentation de sérotonine et de noradrénaline au niveau synaptique.

- **Duloxétine (CYMBALTA®)**
- **Milnacipran (IXEL®)**
- **Venlafaxine (EFFEXOR®)**

(3) LES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES

Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques agissent par inhibition des transporteurs SERT et NAT (*Figure 11*) comme les IRSNA, mais ont en plus d'autres effets pharmacologiques en raison de leur affinité pour d'autres cibles pharmacologiques, qui peuvent induire des effets indésirables. En effet, ils présentent des activités anticholinergiques, antihistaminiques et adrénolytiques (antagoniste α_1 -adrénergique).

- **Amitriptyline (LAROXYL®)**
- **Amoxapine (DEFANYL®)**
- **Clomipramine (ANAFRANIL®)**
- **Dosulépine (PROTHIADEN®)**
- **Doxépine (QUITAXON®)**
- **Imipramine (TOFRANIL®)**
- **Maprotiline (LUDIOMIL®)**
- **Trimipramine (SURMONTIL®)**

(4) LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS ALPHA-2 ADRENERGIQUES

Ils ont une structure cyclique, et agissent par antagonisme des récepteurs α_2 présynaptiques (*Figure 11*), induisant une libération synaptique de noradrénaline et de sérotonine :

- **Miansérine (ATHYMIL®)**: Elle est également antagoniste des récepteurs 5HT_{2A} et 5HT_{2C}, ainsi que des récepteurs histaminiques H₁ et adrénérgiques α_1 .
- **Mirtazapine (NORSET®)** : Elle est également antagoniste des récepteurs 5HT₂ et 5HT₃ (effet sur l'anxiété et l'agitation), ainsi que des récepteurs histaminiques H₁ et adrénérgiques α_1 (112).

(5) LES INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE (IMAO)

Les IMAO bloquent les enzymes dégradant les monoamines cérébrales (*Figure 11*). Il existe deux isoformes de monoamine oxydase, la Monoamine Oxydase-A (MAO-A) qui dégrade préférentiellement la sérotonine et la noradrénaline, et la Monoamine Oxydase-B (MAO-B) qui dégrade préférentiellement la dopamine. Ils ne sont désormais plus utilisés en première intention car responsables de **nombreux effets indésirables, d'interactions médicamenteuses et d'interactions alimentaires**. On peut les retrouver en traitement des dépressions résistantes (113).

Les IMAO non sélectifs et irréversibles :

- **Iproniazide (MARSILID®)** : son action est irréversible, l'activité enzymatique est donc inhibée pendant environ 15 jours, jusqu'à une nouvelle synthèse de MAO (114).

Les IMAO sélectifs de la MAO-A et réversibles :

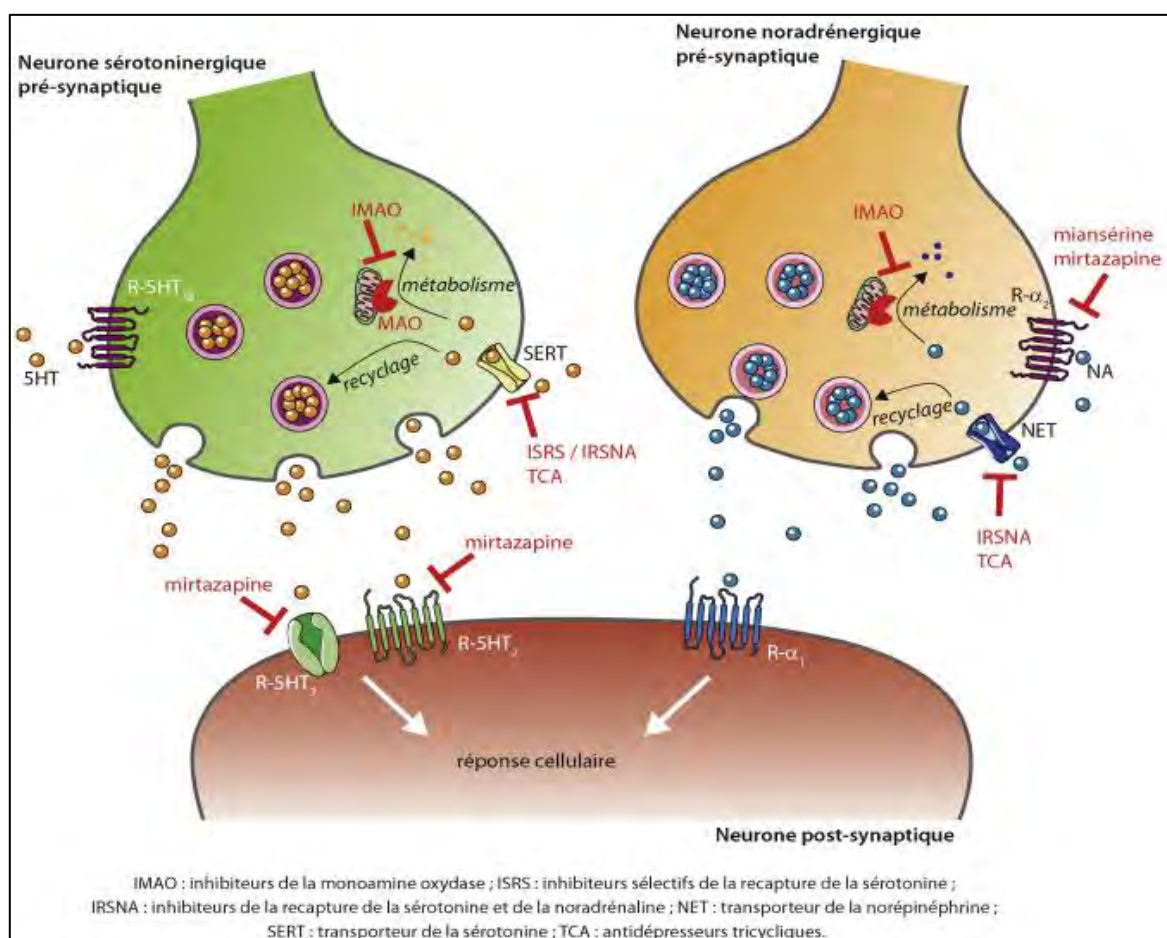
- **Moclobémide (MOCLAMINE®)** : son action est réversible et sélective de MAO-A. Les IMAO-A sélectifs ne sont vraiment efficaces qu'aux doses où ils perdent leur sélectivité (114).

(6) LES AUTRES ANTIDEPRESSEURS

- **Agomélatine (VALDOXAN®)** : Il s'agit d'un nouvel antidépresseur ayant obtenu une AMM en 2009. Analogue de la mélatonine, elle est donc agoniste des récepteurs MT₁ et MT₂ de la mélatonine, ce qui induit une resynchronisation des rythmes circadiens (115). C'est aussi un analogue 5HT_{2C} (116). Elle entraîne une augmentation de noradrénaline et de dopamine au niveau du cortex préfrontal. L'apport exogène d'un analogue de la mélatonine, qui est normalement synthétisée à partir de sérotonine, diminuerait les besoins de synthèse endogène de mélatonine et donc augmenterait la biodisponibilité de la sérotonine (111). Elle reste cependant en deuxième intention dans la stratégie thérapeutique de la dépression, du fait d'un manque de recul et d'un **risque de toxicité hépatique**.
- **Tianeptine (STABLON®)** : modulateur glutamatergique, elle augmente les transmissions monoaminergiques de façon indirecte (117). Son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé.
- **Vortioxétine (BRINTELLIX®)** : antidépresseur autorisé en France depuis 2013, son mode d'action est multimodal, avec deux cibles pharmacologiques différentes (récepteurs et transporteurs) (113) :
 - 1) Les récepteurs sérotoninergiques : agoniste des récepteurs 5HT_{1A} et agoniste partiel des récepteurs 5HT_{1B}. Antagoniste des récepteurs 5HT₃, 5HT₇ et 5HT_{1D}.
 - 2) Le transporteur sérotoninergique : antagoniste de SERT (118).

La dépression du sujet âgé est souvent sous-diagnostiquée et sous-traitée, ce qui leur donne un mauvais pronostic d'évolution (119). Il est donc important de les traiter mais de manière appropriée avec des médicaments adaptés au sujet âgé, et à des posologies et durées adéquates.

FIGURE 11 - CIBLES PHARMACOLOGIQUES DES ANTIDEPRESSEURS (111)



2. EFFETS INDESIRABLES ET VIEILLISSEMENT

Les effets indésirables des antidépresseurs augmentent avec l'âge, leur utilisation chez les sujets âgés de plus de 65 ans étant associée à des effets indésirables graves et une augmentation de la mortalité (120).

Selon une étude de cohorte rétrospective réalisée sur plus de 61000 patients de plus de 65 ans, le risque absolu d'utilisation des ISRS sur plus d'un an dans cette population a été associé à (121) :

- 5,7% de risque de chutes.
- 2,6% de risque d'AVC ou d'Accident ischémique transitoire (AIT).

La connaissance par le pharmacien d'officine de certains effets indésirables et l'information aux patients est primordiale pour prévenir un abandon thérapeutique. En effet, certains effets peuvent survenir rapidement avant même l'efficacité du traitement, notamment une prise de poids, des nausées et vomissements et des troubles du sommeil, ce qui peut nuire à l'adhésion thérapeutique (122).

a) EFFETS INDESIRABLES DE CLASSE DES ANTIDEPRESSEURS :

- Réactions paradoxales anxieuses, délires voire hallucinations.
- Aggravation de l'état dépressif en début de traitement (environ lors des 15 premiers jours).
- **Levée d'inhibition** : Il s'agit d'un risque potentiel présent au cours des premières semaines de traitement. Il correspond à une levée du ralentissement psychomoteur et des inhibitions en début de traitement (111), alors que l'amélioration de l'humeur n'a pas encore eu lieu. Le risque de mise en marche d'un projet suicidaire peut être majoré, jusqu'alors réfréné par l'inhibition psychomotrice, et peut justifier la prescription d'un anxiolytique pendant les premières semaines de traitement (123).
- **Hyponatrémie** : Tous les antidépresseurs sont susceptibles de causer une hyponatrémie, qui peut entraîner une confusion, effet indésirable grave chez le sujet âgé (124,125). Ce risque est particulièrement présent pour les **tricycliques, les ISRS et les IRSNA**, pour lesquels il est recommandé de surveiller de près la natrémie lors de l'initiation d'un traitement ou d'un changement de posologie (21).
Pour rappel, les autres médicaments susceptibles d'induire une hyponatrémie sont les inhibiteurs de la pompe à protons, les diurétiques, les antipsychotiques, les antiépileptiques (Carbamazépine, Oxcarbazépine, Valproate de Sodium), les anticancéreux (Vincristine, Cisplatine, Carboplatine, Cyclophosphamide), ainsi que le Tramadol (21,126).
- Syndrome sérotoninergique (*Tableau 15*)

TABLEAU 15 - SYNDROME SEROTONINERGIQUE

Le syndrome sérotoninergique :

Effet indésirable potentiellement mortel, causé par un excès de sérotonine dans le SNC, avec hyperactivation des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{1A}.

Le tableau clinique est une triade symptomatique (127) :

- Troubles neuropsychiatriques : **confusion**, angoisse, agitation, désorientation, convulsions, coma.
- Troubles neurovégétatifs : **hyperthermie**, hypersudation, tachycardie, hypo- ou hypertension, tachypnée, mydriase, diarrhée.
- Troubles neuromusculaires : rigidité, myoclonies, **hyporéflexie**, tremblements, hypertonie des membres inférieurs.

Cette triade n'est pas toujours présente.

➔ Molécules sérotoninergiques (128) :

- Tous les antidépresseurs
- Opiacés : Tramadol, Dextrométhorphan, Oxycodone, Méthadone, Fentanyl
- Antiémétiques : Sétrons, Métoclopramide
- Millepertuis, L-tryptophane
- Triptans, Lithium, L-Dopa

(Liste non exhaustive, tableau complet en *Annexe 4*)

b) EFFETS INDESIRABLES PRINCIPAUX PAR FAMILLE CHIMIQUE :

(1) LES ISRS

- Effets digestifs : nausées, surtout en début de traitement
- **Risque de chute** (21)
- Allongement de l'intervalle QT pour le Citalopram et l'Escitalopram (129)
- Propriétés anticholinergiques pour la Paroxétine uniquement (21)
- Troubles de la libido et troubles sexuels

(2) LES IRSNA

- Effets digestifs : nausées, surtout en début de traitement
- **Risque de chute** (21)
- Troubles de la libido et troubles sexuels
- Effets cardiovasculaires : **HTA** (117), palpitations (129)
- Douleurs
- Fatigue (129)
- La Duloxétine et le Milnacipran sont aussi efficaces que les autres antidépresseurs, mais avec plus d'effets indésirables notamment les hémorragies gastro-intestinales, l'hyponatrémie et la rétention urinaire. Ils seront donc à éviter chez le sujet âgé (130,131).

(3) LES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES

- Effets antihistaminiques H₁ : Somnolence, sédation, inhibition psychomotrice, prise de poids
- **Effets anticholinergiques** centraux et périphériques
- Effet adrénolytique (α_1) : **Hypotension orthostatique** et risque de chute (21)

- Effets cardiovasculaires : Ralentissement de la conduction cardiaque, allongement de l'intervalle QT, arythmies, infarctus du myocarde (119).
- Autres : Troubles sexuels (baisse de la libido, troubles érectiles)

Pourquoi les tricycliques ne sont-ils plus utilisés en première intention ?

Les effets indésirables sont très nombreux et très fréquents, avec un niveau de tolérance global faible comparé aux autres antidépresseurs. En particulier, ces médicaments ont une mauvaise tolérance cardiaque, une mauvaise tolérance métabolique, et une mauvaise tolérance sexuelle (113).

Le sujet âgé est plus sensible à l'hypotension orthostatique, la confusion et à la sédation avec le risque de chute. De plus, une altération des fonctions rénales et hépatiques peut entraîner un risque de surdosage, ce qui en fait des molécules à éviter dans cette population (111).

(4) LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS ALPHA-2 ADRENERGIQUES

- Somnolence et sédation
- Hypotension orthostatique
- Orexigène et prise pondérale (111)
- Sècheresse buccale (129)
- Miansérine : Certains cas d'agranulocytose ont été rapportés surtout chez des patients de plus de 65 ans, son utilisation nécessite donc une surveillance de l'hémogramme (132).

(5) LES IMAO

- **Hypotension orthostatique** (117).
- Restrictions alimentaires pour l'IMAO non sélectif car risque hypertenseur : contre-indication des aliments et alcool riches en tyramine, sinon risque de **crise hypertensive sévère** (122,127,133).
- Risque de syndrome sérotoninergique élevé en cas d'association avec un autre antidépresseur, ou autres molécules sérotoninergiques.

Ces effets indésirables font des IMAO une classe médicamenteuse à éviter en première intention chez le sujet âgé.

(6) LES AUTRES ANTIDEPRESSEURS

- **Agomélatine** : Le principal effet indésirable est un risque hépatique, qui nécessite un contrôle durant le traitement. L'Agomélatine **n'est pas recommandée chez le sujet âgé de plus de 75 ans** du fait d'un manque d'études dans cette population et d'un risque de toxicité hépatique majoré (115).

- **Tianeptine** : Ce médicament est associé à un risque de pharmacodépendance estimé à 1 cas pour 1000 patients traités par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), sa prescription est donc désormais soumise à la réglementation des assimilés stupéfiants. Commercialisé depuis 1989, sa réévaluation en 2012 a permis d'identifier de nouveaux effets indésirables : hyponatrémie, hépatites pouvant exceptionnellement être sévères, symptômes extrapyramidaux, confusion et réaction bulleuse (rare) (134).
- **Vortioxétine** : Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées et vomissements et la constipation (135), avec une incidence de ces effets **plus élevée chez les patients de plus de 65 ans** que chez les plus jeunes, à la même posologie. La Vortioxétine apparaît néanmoins bien tolérée chez le sujet âgé (86).

3. PHARMACOCINETIQUE ET VIEILLISSEMENT

La plupart des antidépresseurs sont lipophiles, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques en lien avec une modification de la distribution chez le sujet âgé (119).

a) LES ISRS

Tous les ISRS sont métabolisés par le foie, impliquant majoritairement les cytochromes (*Tableau 16*).

De plus, la Fluoxétine, la Paroxétine et la Fluvoxamine ont pour particularité d'inhiber de façon significative les cytochromes cités ci-dessous (*Tableau 16*). Ils peuvent donc induire un surdosage ou un sous-dosage médicamenteux s'ils sont pris avec des médicaments métabolisés par ces cytochromes.

TABLEAU 16 - CYTOCHROMES IMPLIQUES DANS LA METABOLISATION DES ISRS (30,136)

	Cytochromes impliqués	Particularités
Citalopram (SEROPRAM®)	CYP2C19 et CYP3A4	
Escitalopram (SEROPLEX®)	CYP2C19	
Fluoxétine (PROZAC®)	CYP2C9 et CYP2D6	Inhibiteur du CYP2D6

Fluvoxamine (FLOXYFRAL®)	CYP2D6	Inhibiteur du CYP2A1 et CYP2C19
Paroxétine (DEROXAT®)	CYP2D6	Inhibiteur du CYP2D6
Sertraline (ZOLOFT®)	CYP2B6	

La Fluoxétine, par différentes caractéristiques, est un médicament parmi les ISRS à éviter chez le sujet âgé (35). D'abord, sa demi-vie est très longue, allant d'un à quatre jours, et celle de son métabolite actif, la Norfluoxétine, va de sept à quinze jours. Cette longue demi-vie va entraîner une accumulation du médicament chez le sujet âgé qui a un métabolisme diminué, et donc une augmentation des effets indésirables. Ensuite, elle est également responsable de nombreuses interactions médicamenteuses en lien avec les cytochromes (41).

Le Citalopram et l'Escitalopram présentent une clairance diminuée chez le sujet de plus de 65 ans, une exposition systémique augmentée d'environ 50% comparativement au sujet jeune, ainsi qu'une demi-vie d'élimination plus longue. La posologie maximale recommandée chez le sujet âgé sera donc **diminuée de moitié**, soit 20 mg par jour pour Citalopram et 10 mg par jour pour Escitalopram (137).

b) LES IRSNA

Les IRSNA sont également métabolisés par le foie, par glucuronocouplage pour le Milnacipran, et par les cytochromes pour la Venlafaxine (CYP2D6) et la Duloxétine (CYP2D6 et CYP1A2).

La posologie de Milnacipran sera à adapter à la fonction rénale. L'utilisation de Duloxétine en présence d'une insuffisance rénale sévère (DFG inférieur à 30 ml/minute) n'est pas recommandée car il a été observé un doublement des concentrations maximales et de l'aire sous la courbe (138). Ce surdosage peut être soupçonné en cas de survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, diarrhée) (21).

c) LES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES

Tous les tricycliques sont métabolisés au niveau hépatique par les cytochromes (cf *Annexe 2*) (30).

d) LES ANTAGONISTES ALPHA-2-ADRENERGIQUES

Ces deux molécules sont également métabolisées au niveau hépatique par les cytochromes, par CYP1A2 et CYP2D6 pour Miansérine et CYP2D6 et CYP3A4 pour Mirtazapine (30).

e) LES IMAO

Les IMAO subissent un métabolisme hépatique, en particulier par le CYP2C19 pour Moclobémide qui est également inhibiteur significatif du CYP2D6 (30).

f) LES AUTRES ANTIDEPRESSEURS

- **Agomélatine** : Médicament à forte extraction hépatique, elle verra son métabolisme diminué avec la diminution du flux sanguin et de masse hépatique liée à l'âge (119). Son métabolisme implique le CYP1A2 (30).
- **Tianeptine** : Elle subit un métabolisme hépatique (béta-oxydation et N-déméthylation), et un allongement de sa demi-vie d'élimination est observé chez le sujet âgé de plus de 70 ans (139).
- **Vortioxétine** : Elle subit un métabolisme hépatique impliquant le CYP2D6 (118). Selon des études comparatives entre sujets jeunes (18-45 ans) et sujet âgés (65-85 ans), on observe une aire sous la courbe et une concentration maximale supérieure chez les sujets âgés. Si ces données ne supportent pas une nécessité d'adaptation de la dose chez le sujet âgé, rester à une dose de 5mg dans cette population est suggéré pour une meilleure tolérance (118).

4. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

La métabolisation par les cytochromes de la plupart des antidépresseurs est susceptible d'induire des interactions pharmacocinétiques. Ainsi, une vigilance est nécessaire en cas d'introduction d'un nouveau médicament, de modification d'une posologie, ou encore de survenue d'un effet indésirable en cours de traitement.

D'autres interactions sont à éviter chez le sujet âgé, notamment l'association de deux médicaments aux propriétés anticholinergiques ou plus, qui est susceptible d'accélérer le déclin cognitif. Enfin, la combinaison de plus de deux médicaments agissant sur le SNC (antidépresseurs tricycliques, ISRS, IRSNA, antipsychotiques, BZD et apparentés, opioïdes) augmente le risque de chutes et de fractures chez le sujet âgé (21).

La plupart des antidépresseurs, exception faite de Mirtazapine et Miansérine, présente une interaction avec les médicaments antiagrégants plaquettaires et anticoagulants en

augmentant le risque de saignements. Ce risque est particulièrement présent entre les ISRS et les antivitamines K, mais une surveillance reste néanmoins nécessaire pour les autres médicaments (140).

5. COMORBIDITES ASSOCIEES A UN RISQUE D'EFFETS INDESIRABLES AVEC LES ANTIDEPRESSEURS

Certaines comorbidités rendent d'autant plus à risque l'utilisation des antidépresseurs chez le sujet âgé (21) :

Cardiovasculaire :

- **Antécédents de syncope (perte de connaissance) :** Les tricycliques augmentent le risque d'hypotension orthostatique et de bradycardie, et sont donc à éviter en cas de syncope due à une bradycardie.

Neurologiques :

- **Syndrome confusionnel :** Les médicaments aux propriétés anticholinergiques peuvent déclencher ou empirer un syndrome confusionnel.
- **Démence et troubles cognitifs :** Les médicaments aux propriétés anticholinergiques peuvent en empirer les symptômes.
- **Antécédents de chutes ou fractures :** Les antidépresseurs tricycliques, les ISRS et IRSNA augmentent le risque de chutes chez le sujet âgé (21,141).

Appareil urinaire et rénal :

- **Troubles uréthro-prostatiques,** par exemple l'hypertrophie bénigne de la prostate, fréquente chez le sujet âgé (111). Les médicaments aux propriétés anticholinergiques peuvent diminuer l'évacuation des urines, et induire une rétention urinaire.
- La Duloxétine doit être évitée chez le sujet âgé ayant une **insuffisance rénale avec un DFG inférieur à 30**, car il y a une augmentation des effets indésirables gastro-intestinaux (nausées et diarrhée).

Les critères Start/Stop recommandent d'arrêter tout antidépresseur tricyclique en cas de démence, de glaucome aiguë à angle fermé, de trouble de la conduction cardiaque et d'antécédents de prostatisme ou de globe vésical, à cause de leurs effets anticholinergiques (19).

L'Agomélatine n'est pas recommandée chez le sujet de plus de 75 ans. Sa toxicité hépatique nécessite une précaution d'emploi chez les patients présentant un risque hépatique,

notamment les diabétiques, en situation d'obésité et de stéatose ou encore les patients alcooliques (111).

6. SPECIFICITES D'ARRET DE TRAITEMENT

Lors d'une primo-prescription, les patients doivent être informés que le traitement antidépresseur doit se faire sur une période limitée, avec toutefois une période minimale de 6 à 9 mois (pour un premier épisode) après la rémission des symptômes afin de limiter le risque de rechute.

L'arrêt du traitement se fera ensuite selon l'avis du médecin, si l'état du patient est stable, et doit se faire **progressivement** (120). En effet, un sevrage brutal peut entraîner des symptômes tels que l'irritabilité, anxiété, vertiges, troubles du sommeil, myalgie, malaise, nausées et vomissements, diarrhée, frissons. Ces symptômes apparaissent en général 4 à 7 jours après l'arrêt du traitement et durent en moyenne une semaine (111).

En règle générale pour tous les antidépresseurs après un traitement au long terme, la préconisation est de diminuer d'une dose d'environ **25% toutes les 4 à 6 semaines**. Cependant, pour faire une diminution plus rapide, on peut également s'aider du site psychiatrie-net qui donne un exemple de diminution possible pour chaque antidépresseur.

Exemple de l'arrêt d'Escitalopram à une dose de 20mg/jour (142) :

Jour 1 : Diminuer le dosage d'Escitalopram à 10 mg/jour

Jour 15 : Arrêter la prise d'Escitalopram

Exemple de l'arrêt de Duloxétine (143) :

Jour 1 : Diminuer la dose à 60 mg/jour

Jour 8 : Diminuer la dose à 30 mg/jour

Jour 29 ou plus tard selon la tolérance : Arrêter la prise de Duloxétine

Des chercheurs Néerlandais ont fait une autre étude avec le même raisonnement, et proposent trois facteurs de risques qui potentialisent le risque de syndrome de sevrage, et pourraient justifier la nécessité d'une diminution plus progressive (144) :

- 1) Le fait d'avoir un dosage supérieur à la dose minimale efficace pour atteindre une efficacité.
- 2) L'apparition d'un syndrome de sevrage lors d'un oubli de l'antidépresseur, ou lors de la stratégie d'arrêt de traitement.

3) Une tentative ultérieure infructueuse d'arrêt d'un ISRS ou IRSNA.

Un outil utile pour le pharmacien d'officine est le **site PsychiatrieNet**, qui propose des stratégies d'arrêt progressif, mais également des stratégies de switch entre les antidépresseurs, pour éviter un éventuel surdosage en principe actif, et limiter le risque de syndrome sérotoninergique (145).

7. SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Le choix de la molécule se fera selon les comorbidités du patient, chaque molécule ayant des spécificités.

Les ISRS et IRSNA sont indiqués en première intention chez le sujet âgé (20).

Parmi les ISRS, la Sertraline sera la molécule de choix pour un patient aux antécédents cardiovasculaires, tandis que Citalopram et Escitalopram pourront être utilisés chez le sujet âgé en cas d'absence d'association avec une molécule torsadogène (risque d'allongement de l'intervalle QT), et à dose réduite (21,35,146).

Parmi les IRSNA, la Venlafaxine pourra être indiquée chez le sujet âgé en l'absence d'une hypertension artérielle non contrôlée. Elle sera préférée à la Duloxétine et au Milnacipran, qui sont plus pourvoyeurs d'effets indésirables avec notamment la rétention urinaire (130,131).

La Mirtazapine et la Miansérine sont recommandées chez le sujet âgé en deuxième intention (20). Ces médicaments présentent peu d'effets indésirables et peu d'interactions médicamenteuses. De plus, certains effets latéraux peuvent être utilisés à leur avantage, comme l'effet orexigène en cas de dénutrition, et l'effet sédatif en cas d'insomnie, ces situations étant fréquentes chez le sujet âgé (86).

Un antidépresseur tricyclique n'est jamais recommandé en première intention pour la dépression du sujet âgé, du fait d'un risque accru d'effets indésirables anticholinergiques et cardiaques sévères. Ils ont une balance bénéfice/risque qui semble défavorable chez le sujet âgé, et les ISRS et IRSNA sont préférables dans cette population (19). Ils peuvent être indiqués en troisième intention après un avis psychiatrique, en cas de dépression sévère résistante (20).

E. THYMOREGULATEURS

Le trouble bipolaire est défini par le DSM V par une succession d'accès maniaques ou dépressifs, séparés d'intervalles libres.

L'épisode maniaque se caractérise par une altération marquée du fonctionnement social, associée ou non à des caractéristiques psychotiques (idées délirantes, hallucinations), pendant une période délimitée d'au moins une semaine durant laquelle l'humeur est anormalement élevée. Au moins trois des symptômes suivants (ou quatre si l'humeur est seulement irritable) doivent être présents : idée de grandeur, réduction du besoin de sommeil, facilité du contact, fuite des idées, distractibilité, agitation, comportements excessifs comme des dépenses inconsidérées.

L'épisode dépressif majeur se définit de la même façon que l'épisode dépressif caractérisé expliqué lors de la dépression (Antidépresseurs, page 68).

Il existe plusieurs formes de troubles bipolaires :

- Trouble bipolaire de type I avec au moins un épisode maniaque, associé ou non à des épisodes dépressifs majeurs.
- Trouble bipolaire de type II avec au moins un épisode d'hypomanie et au moins épisode dépressif majeur.

L'épisode hypomaniaque se définit par les mêmes symptômes que l'épisode maniaque mais pendant une durée minimale de 4 jours consécutifs, sans altération marquée du fonctionnement social malgré un changement notable par rapport au comportement habituel, et sans caractéristique psychotique.

Chez le sujet âgé, on observe une tendance à plus d'épisodes dépressifs que maniaques, et à moins de risque de virage maniaque lors de la prise d'un antidépresseur par exemple (147). On peut distinguer deux types de troubles bipolaires dans cette population, ceux avec des symptômes commençant jeune, et ceux avec des symptômes apparaissant à un âge avancé.

1. CIBLES PHARMACOLOGIQUES ET PHARMACODYNAMIE

Les thymorégulateurs ou normothymiques sont des médicaments qui vont traiter l'épisode aigu, maniaque et/ou dépressif, et prévenir les récurrences.

Les recommandations actuelles de prise en charge thérapeutique sont les suivantes :

a) POUR L'ÉPISODE MANIAQUE OU MIXTE :

- 1) En première intention : **Sels de Lithium** (THERALITHE®) ou **Valproate de sodium / Valpromide** (DEPAKOTE® / DEPAMIDE®) ou un antipsychotique atypique parmi **Aripiprazole, Olanzapine, Quétiapine, Rispéridone**.
- 2) En cas de forme sévère ou d'échec après évaluation de l'efficacité au bout de 4 à 6 semaines, **une bithérapie thymorégulatrice** : Sels de Lithium + Valproate de Sodium ou Sels de Lithium + antipsychotique atypique.
L'électroconvulsivothérapie, chocs électriques administrés par des électrodes placées sous le cerveau, peut également être envisagée dans les formes sévères.
- 3) Thymorégulateur de deuxième intention : **Carbamazépine** (TEGRETOL®)

b) POUR L'ÉPISODE DÉPRESSIF :

- 1) En première intention : **Quétiapine** ou **Sels de Lithium** ou **Valproate de Sodium**. L'association d'un antidépresseur de type ISRS excepté la Paroxétine (148) peut être envisagée, mais elle est contre-indiquée en monothérapie du fait d'un risque de virage maniaque. On retrouve plus de prescription d'antidépresseurs chez le sujet âgé comparé au sujet jeune, ce qui peut être expliqué par la tendance à plus d'épisodes dépressifs, ainsi qu'une sécurité supérieure des antidépresseurs par rapport aux antipsychotiques dans cette population. Des recherches supplémentaires doivent cependant être effectuées à ce sujet (147).
- 2) En cas de forme sévère ou d'échec après évaluation de l'efficacité au bout de 4 à 6 semaines, **une bithérapie thymorégulatrice** : Sels de Lithium + **Lamotrigine** (LAMICTAL®) ou Quétiapine + **Lamotrigine**, ou le changement de l'antidépresseur associé au thymorégulateur.

On retient donc que les bithérapies se composent le plus souvent de Lithium associé à un anticonvulsivant, soit Valproate de sodium dans l'accès maniaque, soit Lamotrigine dans l'accès dépressif. Le traitement dure pendant de nombreuses années (148), voire à vie, et de ce fait ces médicaments peuvent être retrouvés au long cours chez les sujets âgés.

Certains de ces médicaments sont des médicaments à Marge Thérapeutique Étroite (MTE), notamment le Lithium, la Lamotrigine, le Valproate de Sodium et la Carbamazépine (149,150). Ces médicaments sont caractérisés par des concentrations toxiques proches des concentrations efficaces. De ce fait, de faibles variations de dose ou de concentration peuvent entraîner une modification du rapport bénéfices/risques.

2. EFFETS INDESIRABLES ET VIEILLISSEMENT

Le rôle principal du pharmacien quant aux thymorégulateurs sera la surveillance de potentiels effets indésirables lors d'un changement de posologie, et également lors d'un traitement au long cours.

a) LITHIUM

Les sujets âgés sont plus sensibles à la toxicité du Lithium que les sujets jeunes, avec des effets indésirables majorés et une excrétion diminuée (151).

Les effets indésirables sont majoritairement présents à forte dose, ou lors d'une augmentation de dose trop rapide. Certains peuvent être présents en début de traitement, mais s'ils persistent cela va nécessiter une consultation médicale (152).

- Troubles gastro-intestinaux : Nausées, vomissements, dysgueusie (altération du goût) et diarrhée.
- **Neurologiques** : Tremblements périphériques au repos, sédation, confusion et syndrome sérotoninergique.
- **Néphrologiques** : Polydipsie, polyurie, diabète insipide néphrologique, risque à long terme de néphropathie tubulo-interstitielle pouvant entraîner une insuffisance rénale chronique (41).
- Endocriniens : Prise de poids, **fonction thyroïdienne altérée** (hypothyroïdie à suspecter si sensation de grande fatigue), fonction parathyroïde altérée (hyperthyroïdie et hypercalcémie).
- **Cardiaques** : Allongement de l'intervalle QT, risque à long terme de dégénérescence myofibrillaire cardiaque (41).

Un **tremblement sévère**, les **nausées** et les **diarrhées** peuvent être des signes de toxicité du Lithium, dont le risque principal est la **toxicité rénale** qui peut mener à une insuffisance rénale sévère (148).

b) VALPROATE DE SODIUM

- Troubles gastro-intestinaux : nausées et vomissements, diarrhée présente en début de traitement (consultation médicale si elle persiste), douleurs abdominales.
- **Hépatopathie** : le risque d'atteinte hépatique est fréquent et nécessite une surveillance des transaminases au cours des 6 premiers mois.
- Pancréatite : risque rare mais grave, à évoquer en cas de douleurs abdominales aiguës ou de troubles digestifs (nausées, vomissements, anorexie) (41).

- Neurologiques : ataxie, tremblements, troubles extrapyramidaux, somnolence, vertiges, confusion.
- Endocriniens : prise de poids (effet orexigène), hyponatrémie.
- Hématologiques : anémie, leucopénie, thrombocytopénie (à suspecter lorsque le patient présente des pétéchies, ecchymoses, rectorragies ou hématuries).
- Cutanés : alopecie passagère et/ou dose dépendante, les éruptions cutanées nécessitent une consultation médicale (effets indésirables rares mais graves).
- Musculosquelettiques : diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures chez des patients traités au long cours (peu fréquent mais grave chez le sujet âgé) (148).

Le Valproate de Sodium semble être bien toléré chez le sujet âgé, son utilisation nécessitant néanmoins une surveillance de la fonction hépatique (147).

c) LAMOTRIGINE

- **Cutanés** : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) qui sont des effets indésirables rares mais graves (potentiellement mortels). Une consultation médicale est nécessaire en cas d'éruptions cutanées (érythème et phlyctènes) dans les 8 semaines après l'instauration du traitement.
- Réactions d'hypersensibilité, qui peuvent se manifester par des symptômes grippaux, une somnolence, des œdèmes faciaux ou encore des éruptions cutanées (153).
- Neuropsychiatriques : agressivité, irritabilité, somnolence, vertiges fréquents en début de traitement (attention aux chutes), tremblements, ataxie (perturbation équilibre et coordination motrice), confusion (153)
- Gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, sècheresse buccale.

La Lamotrigine présente un risque d'effets indésirables dermatologiques graves, il faut donc augmenter la dose très progressivement (148).

d) CARBAMAZEPINE

Chez les sujets âgés, certains effets indésirables surviennent fréquemment voire très fréquemment, notamment les effets indésirables **neurologiques, gastro-intestinaux et cutanés** (154).

La Carbamazépine est un **médicament potentiellement inapproprié aux sujet âgés**. Elle peut exacerber ou causer une SIADH, et une **hyponatrémie** associée (21). Les conséquences seront la confusion, agitation, bloc atrioventriculaire et bradycardie (35). Il faut donc l'utiliser

avec précaution chez le sujet âgé, et monitorer la natrémie lors de l'introduction du médicament ou d'un changement de posologie. D'autres effets indésirables sont à signaler :

- **Neurologiques** : vertiges, céphalées, ataxie, somnolence, fatigue, diplopie, troubles de l'accommodation (vision floue), confusion, agitation.
- **Gastro-intestinaux** : Nausées, vomissements, sécheresse buccale, diarrhée ou constipation, anorexie.
- **Cutanés** : réactions allergiques cutanées (érythème et phlyctènes), qui nécessitent une consultation médicale immédiate, urticaire.
- Endocriniens et métaboliques : prise de poids
- Cardiovasculaires : troubles de la conduction, hypo- ou hypertension artérielle, bradycardie ou tachycardie, bloc atrio-ventriculaire.
- Hématologiques : leucopénie, thrombocytopénie, hyperéosinophilie.
- Hépatiques : élévation des phosphatases alcalines.

Les effets indésirables graves des systèmes hématologique, hépatique, dermatologique, cardiovasculaire et réactions d'hypersensibilité nécessitent un arrêt du traitement (155).

3. PHARMACOCINETIQUE ET VIEILLISSEMENT

a) LITHIUM

La modification des proportions de masses grasses et d'eau corporelle, ainsi qu'une potentielle déshydratation chez le sujet âgé vont affecter le volume de distribution du Lithium. La conséquence peut être une augmentation des concentrations plasmatiques, ce qui favorise le risque d'effets indésirables et notamment la toxicité rénale (147). Le Lithium subissant une métabolisation rénale et une élimination majoritairement urinaire (90%), l'excrétion peut également être diminuée dans cette population. L'âge élevé est un déterminant d'instabilité des taux plasmatiques de Lithium (156).

b) VALPROATE DE SODIUM

La métabolisation du Valproate de sodium se fait au niveau du foie par glucurono-conjugaison par des UDP-glucuronyltransférases (UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7) et beta-oxydation. Son élimination est essentiellement rénale (157).

Des modifications des paramètres pharmacocinétiques ont été observées chez le sujet âgé : diminution de la clairance et de la liaison aux protéines plasmatiques. La dose initiale doit être réduite et la posologie établie en fonction de la réponse clinique (157).

c) LAMOTRIGINE

La Lamotrigine subit un métabolisme hépatique par glucurono-conjugaison (UGT). Bien que la clairance de la Lamotrigine chez le sujet âgé ne soit pas différente de chez le sujet jeune, il faut noter que sa demi-vie est affectée par les co-médications. Elle est réduite approximativement à 14 heures avec des inducteurs de la glucuronisation comme la Carbamazépine et la Phénytoïne, et augmente à 70 heures en moyenne quand la Lamotrigine est administrée avec du Valproate de Sodium seul (153).

d) CARBAMAZEPINE

Métabolisée au niveau hépatique par le CYP3A4 en son métabolite actif, elle est également un puissant inducteur des CYP2C9, CYP3A4 et des p-GP. Les inducteurs des CYP3A4 sont aussi connus pour induire les UGT, ce qui induit de nombreuses interactions pharmacocinétiques.

4. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

a) LITHIUM

Selon les critères de Beers (21), certaines interactions sont à risque d'entraîner une toxicité du Lithium, et donc à éviter chez le sujet âgé. S'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, un monitoring de la lithiémie est nécessaire :

- Lithium + Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (Donépézil, Rivastigmine, Galantamine).
- Lithium + Diurétiques de l'anse (Furosémide, Bumétanide).

Comme on a pu le voir, le Lithium est éliminé majoritairement par les reins. Ainsi, les médicaments tels que les antagonistes de l'angiotensine II (sartans), les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), les AINS, ainsi que les diurétiques thiazidiques et apparentés sont susceptibles de diminuer l'excrétion rénale de Lithium et donc d'entraîner un surdosage. Le Lithium étant un médicament à MTE, si l'association de ces molécules est indispensable il faut mettre en place une surveillance stricte et une adaptation de la posologie.

L'association avec la Carbamazépine entraîne un risque de neurotoxicité avec confusion, somnolence et ataxie.

Enfin, l'association avec les neuroleptiques expose au risque de syndrome malin des neuroleptiques (*Tableau 9*) ou d'une intoxication au lithium, et l'association avec les ISRS au risque de syndrome sérotoninergique (*Tableau 15*), **majoritairement en début de traitement**, d'où l'importance de savoir reconnaître les signes de ces syndromes.

b) VALPROATE DE SODIUM

L'association au millepertuis (30) est contre-indiquée car elle entraîne un risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du Valproate (36).

L'association avec la Lamotrigine est déconseillée, car elle expose à une diminution du métabolisme hépatique de la Lamotrigine par le Valproate de sodium, et donc un surdosage en Lamotrigine, avec un risque de réactions cutanées graves type syndrome de Lyell.

L'association avec la Carbamazépine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de Carbamazépine, et une diminution des concentrations de Valproate par augmentation de son métabolisme hépatique.

c) LAMOTRIGINE

Son métabolisme est augmenté par les inducteurs du CYP3A4 (Ritonavir, Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne, Rifampicine, Primidone, Millepertuis), ce qui entraîne une diminution de la concentration de Lamotrigine.

A l'inverse, son métabolisme est diminué par le Valproate de sodium qui inhibe la glucuronisation de la Lamotrigine, avec pour conséquence une augmentation des concentrations de Lamotrigine (158).

d) CARBAMAZEPINE

Les interactions médicamenteuses sont très nombreuses, et deux contre-indications médicamenteuses liées à ces interactions existent avec le Saquinavir et le Voriconazole. La Carbamazépine entraînant une baisse de leur efficacité significative. D'autres associations sont déconseillées notamment avec le jus de pamplemousse et millepertuis, mais également le Lithium et la Clozapine (36).

5. COMORBIDITES ASSOCIEES A UN RISQUE D'EFFETS INDESIRABLES AVEC LES THYMOREGULATEURS

On retrouve chez le sujet âgé atteint de troubles bipolaires une prévalence plus élevée de troubles cardiovasculaires et respiratoires, de diabète de type 2, de troubles endocriniens et un risque suicidaire plus élevé que chez le sujet bipolaire jeune (159). Il y a une importance des polyopathologies chez ces patients, avec une moyenne de trois à six comorbidités médicales chez les sujets âgés bipolaires (45).

Ils présentent également une forte proportion de facteurs de risque de pathologies cardiovasculaires tels que l'HTA, l'obésité et la consommation d'alcool comparativement au sujet âgé non bipolaire (156).

Des études transversales effectuées au Royaume-Uni suggèrent une forte probabilité de sous-diagnostic des pathologies cardiovasculaires chez les patients avec des pathologies psychiatriques, notamment de troubles bipolaires. En effet un faible taux de prescription de médicaments cardiovasculaires est répertorié dans cette population, malgré une forte mortalité observée en lien avec des pathologies cardiovasculaires (160). Ces études suggèrent également que les sujets bipolaires atteints de coronaropathie ou d'HTA diagnostiquée sont moins bien pris en charge que les non bipolaires. Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer ce sous-traitement (« under use »), dont celle d'une moindre attention du médecin traitant aux pathologies cardiovasculaires en comparaison à la pathologie psychiatrique, celle d'une isolation sociale et celle du faible niveau d'éducation.

Il est nécessaire de tenir compte de ces comorbidités pour orienter la prescription. Par exemple, un patient à qui on prescrit de la Duloxétine pour ses neuropathies diabétiques sera à plus haut risque de faire un virage maniaque.

Les comorbidités les plus fréquentes chez les sujets âgés bipolaires sont :

- Pathologies cardiovasculaires : coronaropathies
- Pathologies respiratoires : asthme, BPCO
- Troubles endocriniens : hypothyroïdie, nodules thyroïdiens, diabète de type 2
- Maladie de Parkinson
- Hépatite virale
- Douleurs chroniques qui peuvent entraîner une diminution de la qualité de vie chez le sujet âgé, ainsi qu'un risque suicidaire plus élevé.
- Insuffisance rénale chronique
- Démence : peut être liée à différents mécanismes : symptômes bipolaires résiduels, anomalies structurales cérébrales, effet des médicaments à long terme, situation psychosociale, comorbidités (156).
- Obésité : Une étude américaine a démontré chez les patients bipolaires une obésité supérieure (49%) à la moyenne d'obésité nationale chez les adultes (30%) (161).

Il faut noter que les troubles endocriniens et l'insuffisance rénale chronique peuvent être liés à des effets indésirables des médicaments comme le Lithium par exemple, la maladie de Parkinson aux effets indésirables des neuroleptiques, et l'hépatite virale peut-être due à une forte proportion d'usage de drogue dans cette population (160).

Les antiépileptiques (Carbamazépine, Lamotrigine et Valproate de Sodium) augmentent le risque de chute chez le sujet âgé. Une surveillance en cas d'antécédents de chutes ou fractures et d'une prise d'antiépileptiques concomitante est donc nécessaire. Ce risque est décuplé en cas de combinaison de trois médicaments ou plus agissant sur le SNC (antidépresseurs tricycliques, ISRS, IRSNA, antipsychotiques, benzodiazépines, opioïdes) (21).

6. TROUBLES LIES A L'ADHESION THERAPEUTIQUE

Dans le traitement des troubles bipolaires, l'adhésion thérapeutique pose souvent problème et la cause principale de résistance au traitement est une mauvaise adhésion thérapeutique. En effet, le caractère cyclique de cette maladie peut pousser les patients à arrêter le traitement lors des épisodes euthymiques où un fonctionnement normal se remet en place chez les patients, qui pensent donc être guéris.

La mauvaise adhésion thérapeutique est donc favorisée par la maladie en elle-même, mais également par le manque d'information sur la maladie, les traitements et les effets indésirables. Les approches psychoéducatives et thérapies cognitivo-comportementales ont fait leur preuve pour améliorer l'adhésion thérapeutique dans cette maladie (162).

Une étude menée sur des patients bipolaires est arrivée aux conclusions suivantes (163) :

- Le patient doit être averti de la survenue possible d'effets indésirables, et il faut être disponible pour les prévenir et les prendre en charge. Par exemple, la prise de poids et les troubles sexuels consécutifs à la prise de Lithium sont associés à une mauvaise adhésion thérapeutique (152).
- Le choix de la molécule la plus efficace et adaptée au patient.
- L'accompagnement du patient serait optimisé par une implication pluridisciplinaire des professionnels de santé.

Ainsi, le rôle du pharmacien d'officine est primordial dans l'identification d'effets indésirables liés aux médicaments thymorégulateurs, l'information qu'il est en mesure de donner aux patients relative à la maladie ainsi qu'aux médicaments, et la détection d'une mauvaise adhésion thérapeutique par un questionnement des patients au comptoir.

7. SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Bien que le traitement des troubles bipolaires ait des caractéristiques spécifiques chez le sujet âgé, chez qui on observe un plus haut taux de comorbidités et d'effets indésirables liés au

médicament, il existe un manque d'études et de recommandations établies dans cette population (147).

Certaines études ont révélé que le Valproate de Sodium et la Lamotrigine semblent être mieux tolérés chez le sujet âgé que le Lithium, car ils entraînent moins d'effets indésirables et de toxicité (164).

D'autres auteurs recommandent de garder le Lithium en première intention dans les troubles bipolaires des personnes âgées, car il a une tolérance acceptable dans cette population, et reste un des agents les plus efficaces dans le traitement de l'épisode maniaque. Ils recommandent néanmoins une surveillance accrue de la déshydratation qui est susceptible d'en augmenter les concentrations plasmatiques, et de la fonction rénale (147). De plus, certaines interactions médicamenteuses sont à éviter particulièrement chez le sujet âgé, notamment l'association du Lithium avec les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les diurétiques de l'anse (21).

L'utilisation de la Carbamazépine doit être limitée dans cette population du fait des interactions médicamenteuses qu'elle peut causer (inductrice du CYP3A4 et CYP2C9) (147), ainsi que de l'hyponatrémie possiblement induite par ce médicament (21,35). C'est donc un médicament à surveiller particulièrement chez le sujet âgé.

La stratégie thérapeutique est en général la même que chez le sujet jeune en attendant des études supplémentaires, mais une attention particulière doit néanmoins être portée aux effets indésirables du thymorégulateur prescrit (147).

IV. FICHE REFLEXE

La fiche réflexe a été réalisée après une revue de la littérature, dans le but de synthétiser les situations qui doivent alerter le pharmacien d'officine lors de la dispensation de psychotropes chez le sujet âgé.

PSYCHOTROPES CHEZ LE SUJET ÂGÉ À L'OFFICINE

Effets anticholinergiques et conséquences chez le sujet âgé (3):

Effets centraux:

- * Confusion
- * Troubles cognitifs
- * Troubles mnésiques

Effets périphériques:

- * Tachycardie
- * Constipation → Risque de fécalome
- * Rétention urinaire → Risque de globe vésical
- * Troubles de l'accommodation et de la vision
- * Sècheresse buccale

Médicaments à risque d'hyponatrémie chez le sujet âgé :

- ◇ Tous les Antipsychotiques
- ◇ Tous les Antidépresseurs
- ◇ CARBAMAZÉPINE
- ◇ OXCARBAZÉPINE
- ◇ TRAMADOL
- ◇ Diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse
- ◇ Inhibiteurs de la pompe à protons

Un traitement prolongé par Benzodiazépine expose à une augmentation des risques d'effets indésirables et à une pharmacodépendance.

↓
L'arrêt doit toujours être envisagé !

En cas d'arrêt:

- ⇒ Arrêt progressif
- ⇒ Durée allant de quelques semaines (4 à 10 semaines le plus souvent) à quelques mois (en cas de traitement chronique).

⇒ Avec un suivi rapproché

Risque de **Syndrome de sevrage** en cas d'arrêt brutal:

- * Symptômes anxieux: attaque de panique, hyperventilation, insomnie
- * Troubles mnésiques, confusion, convulsions
- * Troubles digestifs: Diarrhée ou constipation

STATUT DU SUJET ÂGÉ

Sujet âgé = plus de 75 ans/ plus de 65 ans avec polyopathologies

Le sujet est-il fragile? (1)

Généralités:

- 1) Vit-il seul?
- 2) Vitesse de marche ralentie (plus de 4 secondes pour parcourir 4 mètres)?
- 3) Se plaint-il de la mémoire?

Au cours des 3 derniers mois:

- 4) A-t-il perdu du poids de façon involontaire?
- 5) A-t-il plus de difficultés pour se déplacer?
- 6) Se sent-il plus fatigué?

→ 1 ou 2 réponses positives = Pré-fragile
→ 3 réponses positives = Fragile

Fragilité = risque de perte d'autonomie

↓
Argument pour une optimisation du traitement

3 psychotropes ou plus chez le sujet âgé: critère d'Alerte et de Maîtrise de la iatrogénie (AMI) (2)

Iatrogénie à surveiller en priorité chez le sujet âgé:

- Effets anticholinergiques
- Hypotension orthostatique → Risque de chute
- Hyponatrémie → Risque de confusion

Attention aux posologies:
Start Low, Go Slow

ANTIPSYCHOTIQUES (NEUROLEPTIQUES)

Antipsychotiques aux fortes propriétés anticholinergiques:

- ◇ Les Phénothiazines:
CHLORPROMAZINE (LARGACTIL®)
LEVOMEPROMAZINE (NOZINAN®)
CYAMEMAZINE (TERCIAN®)
PIPOTIAZINE (PIPORTIL®)
- ◇ **CLOZAPINE** (LEPONEX®)
- ◇ **LOXAPINE** (LOXAPAC®)
- ◇ **OLANZAPINE** (ZYPREXA®)

Effet indésirable grave: **Syndrome malin des neuroleptiques = URGENCE !**

Signaux d'alerte:

- ! Fièvre souvent supérieure à 40°C
- ! Confusion, agitation
- ! Rigidité musculaire diffuse



Attention aux phénothiazines chez le sujet âgé:

- * Effets anticholinergiques
- * Hypotension orthostatique → Risque de chute
- * Effets sédatifs
- * Effets extrapyramidaux

ANXIOLYTIQUES

Les Benzodiazépines anxiolytiques:

— = A favoriser
— = A éviter

Benzodiazépines à demi-vie courte	Posologie maximale chez le sujet âgé	Particularités	Benzodiazépines à demi-vie longue	Risques chez le sujet âgé
ALPRAZOLAM (XANAX®)	2 mg/j	Métabolites actifs (CYP3A4)	BROMAZEPAM (LEXOMIL®)	Augmentation du risque de: • Chute et fracture • Troubles cognitifs • Syndrome confusionnel • Sédation, accident de la route
CLOTIAZEPAM (VERATRAN®)	5 mg/j	Métabolites actifs	CLOBAZAM (URBANYL®)	
LORAZEPAM (TEMESTA®)	3 mg/j	Métabolites actifs	CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE (TRANXENE®)	
OXAZEPAM (SERESTA®)	60 mg/j	1ère intention → pas de métabolite actif	DIAZEPAM (VALIUM®)	
			ETHYL LOFLAZEPATE (VICTAN®)	
			PRAZEPAM (LYSANXIA®)	

Autres médicaments utilisés en pratique comme anxiolytiques:

	Posologie maximale chez le sujet âgé	Particularités	Risques
Certains antidépresseurs: ISRS et IRSNA	Voir Antidépresseurs	Traitement > 6 mois	Antihistaminique de 1ère génération: • Fortes propriétés anticholinergiques • Allongement du QT • Somnolence, Vertiges
PREGABALINE (LYRICA®)	600 mg/j	Prégabaline + Opioides: augmentation du risque de dépression respiratoire et de décès chez le sujet âgé	
			HYDROXYZINE (ATARAX®)

1. Gérontopôle Frailty Screening Tool (GFST). Gérontopôle de Toulouse
2. Indicateurs de Pratique Clinique (IPC) - AMI n° 2 . 01/2012 (<https://www.has-sante.fr/>)
3. Médicaments anticholinergiques chez le sujet âgé: Les bons réflexes de prescription—OMEDIT Pays de la Loire. 09/2021

BOITE A OUTILS:

1) Médicaments potentiellement inappropriés à la personne âgée:

- ◇ Critères de Beers
- ◇ Critères START/STOPP
- ◇ Etude REMEDIES
- ◇ Liste PIM
- ◇ Le Guide P.A.P.A

2) Aide pour l'initiation, l'arrêt ou le switch de tous les psychotropes:

Site Psychiatrienet

3) Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine:

Carte des Cytochromes des Hôpitaux Universitaires de Genève ([Substrats 2020.xlsx \(frg.ch\)](#))

4) Algorithme de déprescription des benzodiazépines et « Z-drugs »:

Deprescribing.org

HYPNOTIQUES

Les benzodiazépines hypnotiques et apparentées: La durée de traitement maximale recommandée est de **4 semaines**.

Benzodiazépines et apparentées à demi-vie courte	Posologie maximale chez le sujet âgé	Particularités	Benzodiazépines à demi-vie longue	Risques
ZOLPIDEM (STILNOX®)	5 mg/j	Métabolisation par CYP3A4	ESTAZOLAM (NUCTALON®)	Augmentation du risque de: <ul style="list-style-type: none"> ● Chute et fracture ● Sedation persistante au réveil
ZOPICLONE (IMOVANE®)	3,75 mg/j			
LORMÉTAZÉPAM	0,5 mg/j	2ème intention	NITRAZEPAM (MOGADON®)	<ul style="list-style-type: none"> ● Ralentissement cognitif et psychomoteur

Autres médicaments utilisés en pratique comme hypnotiques:

Risques	
ALIMEMAZINE (THERALENE®) Phénothiazine antihistaminique	<ul style="list-style-type: none"> ● Fortes propriétés anticholinergiques ● Allongement de l'intervalle QT
PROMETHAZINE (PHENERGAN®) Phénothiazine antihistaminique	<ul style="list-style-type: none"> ● Hypotension orthostatique → Risque de chute ● Effets extrapyramidaux
DOXYLAMINE (DONORMYL®) Antihistaminique de 1ère génération	<ul style="list-style-type: none"> ● Fortes propriétés anticholinergiques

ANTIDEPRESSEURS

	Posologie maximale chez le sujet âgé	Particularités	Risques
CITALOPRAM (SEROPRAM®) (ISRS)	20 mg/j	Risque d'allongement du QT → A favoriser si pas de molécule torsadogène associée	Antidépresseurs tricycliques: <ul style="list-style-type: none"> ● Fortes propriétés anticholinergiques ● Hypotension orthostatique → Risque de chute ● Cardiotoxicité
ESCITALOPRAM (SEROPLEX®) (ISRS)	10 mg/j		
SERTRALINE (ZOLOFT®) (ISRS)	200 mg/j	→ A favoriser chez des patients avec des antécédents cardiovasculaires	<ul style="list-style-type: none"> ● Très longue demi-vie (4-6 jours) ● Interactions médicamenteuses: Inhibiteur puissant du CYP2D6 ● Anorexigène
VENLAFAXINE (EFFEXOR®) (IRSNA)	375 mg/j	Risque d'hypertension artérielle (HTA) → A favoriser en absence d'HTA non contrôlée	
MIRTAZAPINE (NORSET®) (antagoniste α2-adrénergique)	45 mg/j	Effet orexigène et sédatif → A favoriser en cas de dénutrition et d'insomnie	<ul style="list-style-type: none"> ● Interactions médicamenteuses: Inhibiteur du CYP2A1 et 2C19 ● Mortalité plus élevée
MIANSERINE (ATHYMIL®) (antagoniste α2-adrénergique)	90 mg/j		
			<ul style="list-style-type: none"> ● Fluoxétine (PROZAC®) (ISRS) ● Paroxétine (DEROXAT®) (ISRS)
			<ul style="list-style-type: none"> ● Fluvoxamine (FLOXYFRAL®) (ISRS) ● Agomélatine (VALDOXAN®) (Autres antidépresseurs)
			<ul style="list-style-type: none"> ● Fortes propriétés anticholinergiques ● Interactions médicamenteuses avec les cytochromes: Inhibiteur du CYP2D6 ● Mal évalué chez le sujet de plus de 75 ans ● Risque accru d'hépatotoxicité

Effet indésirable grave: **Syndrome sérotoninergique = URGENCE !**

En cas d'association de plusieurs médicaments sérotoninergiques (tous les antidépresseurs, TRAMADOL, LITHIUM, METOCLOPRAMIDE, etc.)

Signaux d'alerte:

- ! Fièvre, hypersudation, Mydriase
- ! Tachycardie, tachypnée, hypo- ou hypertension
- ! Confusion, angoisse, désorientation
- ! Myoclonie, hyperréflexie, tremblements

Effets indésirables des antidépresseurs:

- Risque d'hyponatrémie pour tous les antidépresseurs
- Risque de chute démontré pour les ISRS, IRSNA et tricycliques
- Les ISRS sont tous métabolisés par les cytochromes → ! Toujours vérifier une potentielle interaction lors de l'instauration d'un traitement !

THYMOREGULATEURS

Chez le sujet âgé, la stratégie thérapeutique est la même que chez le sujet jeune, mais avec une attention particulière aux effets indésirables.

LITHIUM	<ul style="list-style-type: none"> ● Néphrotoxicité → Surveillance de la fonction rénale ● Interactions augmentant la toxicité du Lithium chez le sujet âgé: Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (Donépézil, Rivastigmine, Galantamine), Diurétiques de l'anse (Furosémide, Bumétanide).
VALPROATE DE SODIUM	Hépatotoxicité → Surveillance de la fonction hépatique
LAMOTRIGINE	Risque d'effets indésirables dermatologiques graves → La dose doit être augmentée progressivement
CARBAMAZÉPINE	<ul style="list-style-type: none"> ● Induction enzymatique du CYP3A4 ● Hyponatrémie

V. ANALYSE D'ORDONNANCE

L'analyse d'ordonnance est une analyse pharmaceutique de niveau 1 (sans les données biologiques du patient) (7,19–21,34,158).

Madame M est âgée de 74 ans (18/04/1948).

Docteur D

La-Intensiv des Hospitalk Psychiatrischen

PSYCHIATRE

Thérapies comportementales et cognitives

Mme M

le 25/03/2022

**Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)**

- **FLUOXETINE 20 mg comprimés** - 1 comprimé - Matin
- **ZOPICLONE 3,75 mg - cp** - 1 comprimé - Coucher
- **LAMOTRIGINE - 200 mg - cp dispersible** - 1 comprimé - Matin
- **(Hydroxyzine) ATARAX - 25 mg** - 1 cp au coucher
- **(Bromazépam) LEXOMIL - 6 mg - cp** - ½ cp le soir au coucher (+ ½ cp si angoisse)
- **STAPHYSAGRIA 30 CH** 3 tubes 3 granules au coucher
- **ARGENTUM NITR. 9 CH** 4 tubes 3 granules matin et soir

Q.S.P un traitement de 30 jours

**Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)**

RAPPEL IMPORTANT : Les psychotropes sont susceptibles de diminuer la vigilance et peuvent provoquer une somnolence (en particulier dans les 12 heures suivant la prise mais pas uniquement). Certains médicaments, en particulier les somnifères, peuvent être incompatibles avec la conduite automobile et toutes les situations à risques professionnelles ou privées (utilisation de machines, travail en hauteur...etc.). Informer de la prise de ces traitement votre médecin et tout(e) autre professionnel(le) de santé consulté(e)."

Docteur A H
Médecine Générale

CONSULTATIONS SUR RENDEZ-VOUS
N° AM
N° RPPS

**MAISON DE SANTE
PLURIPROFESSIONNELLE
DE**

Le 21/03/2022

Madame M
Né(e) le 18/04/1948

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (AFFECTION EXONERANTE)

- 1) **ATORVASTATINE 10MG ALIUS CPR 30 (Atorvastatine 10 mg comprimé)**
1 comprimé par Jour, pendant 3 mois.
- 2) **ELIQUIS 5MG CPR 60 (Apixaban 5 mg comprimé)**
1 comprimé matin et soir à avaler avec un verre d'eau pendant 3 mois.
- 3) **METOPROLOL 50MG SANDOZ CPR 30 (Métoprolol tartrate 50 mg comprimé)**
1 comprimé matin et soir pendant 3 mois.

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée (MALADIES INTERCURRENTES)

- 1) **UVEDOSE 100 000UI/ 2ML AMP BUV 1 (Vitamine D3 (cholécalférol) 100 000 UI solution buvable en ampoule)**
1 ampoule tous les 3 mois

Nombre total Prescriptions: 4



A. ANALYSE PHARMACEUTIQUE

- Traitements psychotropes : L'association de Lamotrigine (Thymorégulateur) et de Fluoxétine (ISRS) peut laisser supposer la présence de troubles bipolaires chez cette patiente.
- Traitements cardiovasculaires : La présence d'Apixaban (Anticoagulant oral) peut suggérer la présence d'une fibrillation atriale, avec le Métoprolol (β -bloquant), soit pour le contrôle de la fréquence cardiaque en lien avec la fibrillation atriale, soit en traitement d'une hypertension artérielle en plus du traitement de la fibrillation atriale.

Médicaments prescrits en DCI	Recommandations	Interventions identifiées
TRAITEMENTS PSYCHOTROPES		
<p>FLUOXETINE 20mg, 1 comprimé le matin</p> <p>Antidépresseur de la famille des Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine (ISRS)</p>	<p>La Fluoxétine n'est pas recommandée chez le sujet âgé (35) car :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Très longue demi-vie (4 à 6 jours), ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables chez le sujet âgé. La demi-vie des métabolites de la Fluoxétine est également très longue, donc en cas de switch, il doit se faire très progressivement. ○ Puissant inhibiteur du CYP2D6, cytochrome responsable de la métabolisation de nombreux psychotropes, ainsi que des p-GP, ce qui entraîne un risque d'interactions médicamenteuses. ○ Anorexigène : risque de dénutrition chez le sujet âgé. 	<p style="text-align: center;">A réévaluer !</p> <p>La Fluoxétine est responsable d'interactions médicamenteuses avec plusieurs médicaments pris par cette patiente :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Avec Métoprolol : Interaction pharmacocinétique par inhibition du CYP2D6, cytochrome responsable de la métabolisation du Métoprolol. L'augmentation des concentrations de Métoprolol entraînée par cette interaction expose à un risque de bradycardie excessive et d'hypotension, et fait l'objet d'une précaution d'emploi. ❖ Avec Apixaban : L'association d'un ISRS avec un anticoagulant peut augmenter le risque hémorragique. Ce risque est principalement présent avec les AVK, mais la prudence reste de mise. ❖ Avec Atorvastatine : Interaction pharmacocinétique possible par inhibition par la Fluoxétine des p-GP, transporteurs de l'Atorvastatine avec une haute affinité. La conséquence une augmentation de la biodisponibilité de la statine.

<p>ZOPICLONE 3,75 mg, 1 comprimé au coucher</p> <p>Hypnotique apparenté aux Benzodiazépines, à demi-vie courte</p>	<p>Les Benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire peuvent être appropriés dans le traitement de l'insomnie s'ils sont utilisés en traitement de courte durée (inférieure à 4 semaines), et à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune (165), ce qui est le cas ici (dose pleine : 7,5 mg au coucher).</p> <p>L'association de trois ou plus médicaments agissant sur le système nerveux central (SNC) (antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, benzodiazépines et apparentés, opioïdes) augmente le risque de chute ou de fracture chez le sujet âgé (21).</p>	<p>A réévaluer !</p> <p>Bien que la posologie et le choix de la molécule respectent les recommandations chez le sujet âgé, la patiente prend deux autres médicaments déprimeurs du SNC au coucher (Hydroxyzine et Bromazépam) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cela suggère une inefficacité du Zopiclone pour traiter l'insomnie - L'association de ces molécules est responsable d'une interaction pharmacodynamique, par majoration de la dépression du SNC
<p>LAMOTRIGINE 200 mg, 1 comprimé le matin</p> <p>Antiépileptique/ Thymorégulateur</p>	<p>Surveillance des effets indésirables cutanés en cas de majoration de la dose.</p>	
<p>HYDROXYZINE 25 mg, 1 comprimé au coucher</p> <p>Anxiolytique ; Antihistaminique de 1^{ère} génération</p>	<p>N'est pas recommandé chez le sujet âgé car :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Fortes propriétés anticholinergiques : <u>Effets périphériques :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Rétention urinaire - Constipation - Sècheresse oculaire et troubles visuel - Sècheresse buccale - Tachycardie, hypertension artérielle <u>Effets centraux :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles cognitifs - Confusion - Troubles mnésiques - Hallucinations 	<p>A réévaluer !</p> <p>La prise de cet anxiolytique au moment du coucher suggère une insomnie dont le traitement doit être réévalué.</p> <p>L'Hydroxyzine a en plus des interactions médicamenteuses dans cette ordonnance :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Avec Métoprolol : avec un risque torsadogène majoré car l'Hydroxyzine est susceptible de donner des torsades de pointes, et Métoprolol est bradycardisant. C'est une précaution d'emploi, avec nécessité de surveillance de l'ECG.

	<ul style="list-style-type: none"> - Agitation - Désorientation spatio-temporelle <p>o Effet indésirable cardiaque : allongement de l'intervalle QT, avec un risque torsadogène</p> <p>Pour traiter les troubles anxieux chez le sujet âgé, on favorisera une benzodiazépine à demi-vie courte ou intermédiaire (Oxazépam, Alprazolam, Lorazépam, Clotiazépam), pour une durée inférieure à 12 semaines.</p> <p>En cas d'anxiété sévère persistante, la Prégabaline ou certains antidépresseurs peuvent être plus appropriés chez le sujet âgé pour un traitement prolongé (19).</p>	
<p>BROMAZEPAM 6 mg, ½ comprimé le soir, + ½ si angoisse</p> <p>Anxiolytique de type benzodiazépine à demi-vie longue (20h)</p>	<p>N'est pas recommandé car chez le sujet âgé, la prise d'une benzodiazépine à demi-vie longue peut majorer le risque d'effets indésirables. Du fait d'une sensibilité augmentée aux benzodiazépines, et à un métabolisme diminué pour les molécules à demi-vie longue dans cette population (21).</p> <p>Il y a une augmentation des risques de :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Chutes et fractures o Troubles cognitifs o Syndrome confusionnel o Accidents de la route 	<p style="text-align: center;">A réévaluer !</p> <p>Proposition de changer vers un anxiolytique à demi-vie courte, à la posologie la plus faible possible : Oxazépam, Alprazolam, Lorazépam ou Clotiazépam.</p> <p>La prise au coucher de plusieurs benzodiazépines ou apparentés n'entraîne pas d'amélioration de l'efficacité et augmente le risque d'effets indésirables.</p> <p>La prise de l'anxiolytique doit se faire au moins 2 heures avant celle de l'hypnotique, car il y a une compétition entre les benzodiazépines au niveau du récepteur, entraînant une perte d'efficacité.</p>

TRAITEMENTS CARDIOVASCULAIRES		
<p>APIXABAN 5 mg, 1 comprimé le matin et 1 le soir.</p> <p>Anticoagulant oral direct, inhibiteur direct du facteur Xa</p>	<p>La posologie doit être réduite à 2,5 mg matin et soir si la clairance de la créatinine est entre 15 et 30 ml/min, ou en cas de présence de 2 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Créatinine sérique \geq 1,5 mg/dL (133μmol/L) - Age \geq 80 ans - Poids \leq 60 kg 	<p><u>Interactions médicamenteuses :</u></p> <p>L'association d'un anticoagulant avec un antidépresseur augmentant les taux de sérotonine (ISRS, IRSNA, tricycliques) augmente le risque hémorragique</p> <p>→ Raison supplémentaire de réévaluer la Fluoxétine (ISRS)</p>
<p>ATORVASTATINE 10 mg, 1 comprimé par jour</p> <p>Hypolipidémiant, inhibiteur de l'HMG-CoA réductase</p>	<p>Une statine peut être indiquée en prévention primaire jusqu'à l'âge de 80 ans si elle est jugée nécessaire.</p> <p>L'Atorvastatine 10 mg a une AMM dans cette indication.</p>	<p><u>Interactions médicamenteuses :</u></p> <p>L'Atorvastatine a une forte affinité pour les transporteurs p-GP. La Fluoxétine est un inhibiteur puissant des p-GP, ce qui peut avoir pour conséquence une augmentation de la biodisponibilité de l'Atorvastatine avec le risque de survenue d'effets indésirables, dont les effets indésirables musculaires (myopathies, risque de rhabdomyolyse).</p>
<p>METOPROLOL 50 mg, 1 le matin et 1 le soir</p> <p>β-bloquant cardiosélectif β_1, sans activité sympathomimétique intrinsèque</p>	<p>Pas de recommandations particulières chez le sujet âgé.</p>	<p><u>Interactions médicamenteuses :</u></p> <p>Métoprolol est majoritairement métabolisé par le CYP2D6, et sa concentration plasmatique est donc augmentée en présence de Fluoxétine.</p> <p>Les conséquences sont une bradycardie excessive et une hypotension, effets potentiellement très néfastes chez le sujet âgé.</p>
AUTRES		
<p>CHOLECALCIFEROL 100 000 UI, 1 tous les 3 mois</p>	<p>Supplémentation recommandée pour la prévention de fracture en cas de chute (19).</p>	<p>Préférer une dose plus faible mais plus régulièrement, comme une dose quotidienne ou encore 50 000 UI, 1 fois par mois, ainsi que des apports alimentaires en calcium (166).</p>

B. PROPOSITIONS D'OPTIMISATION THERAPEUTIQUE

Médicaments concernés/ Points d'intérêt	Propositions	Arguments
Traitements psychotropes		
FLUOXETINE	<p>→ Modification de l'antidépresseur (switch progressif) vers une molécule appropriée au sujet âgé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • MIRTAZAPINE ou MIANSERINE qui ont l'avantage d'être sédatives (susceptibles d'améliorer les troubles du sommeil de la patiente), et ne sont pas inhibiteurs enzymatique, donc leur association avec Métoprolol ne pose pas de problème. De plus, elles n'interagissent pas ou peu avec les transporteurs sérotoninergiques, donc leur association avec l'AOD n'entraîne pas de risque d'hémorragie digestive. • SERTRALINE, si l'on souhaite rester dans la classe des ISRS. La Sertraline a l'avantage de ne pas être inhibiteur des cytochromes, et de présenter une bonne tolérance cardiaque. 	<p>La Fluoxétine n'est pas recommandée chez le sujet âgé (Liste PIM (35)) car :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Très longue demi-vie (4 à 6 jours), ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables chez le sujet âgé. ○ Puissant inhibiteur du CYP2D6, cytochrome responsable de la métabolisation de nombreux psychotropes, ainsi que des p-GP, ce qui entraîne un risque d'interactions médicamenteuses. ○ Anorexigène : risque de dénutrition chez le sujet âgé. Ceci peut être un argument supplémentaire si l'IMC est faible.
ZOPICLONE BROMAZEPAM HYDROXYZINE	<ol style="list-style-type: none"> 1) Réévaluation de Zopiclone après changement de l'antidépresseur. Si absence d'amélioration, proposition de changement vers une benzodiazépine hypnotique à demi-vie légèrement plus longue, par exemple Lormétazéпам à demi-dose. 2) Arrêt progressif du Bromazéпам et instauration 	<ol style="list-style-type: none"> 1) La présence de 3 molécules au coucher suggère la nécessité de réévaluer le traitement de l'insomnie 2) Le Bromazéпам est une benzodiazépine à demi-vie longue, donc potentiellement inappropriée au sujet âgé 3) Hydroxyzine : n'est pas recommandée chez le sujet âgé car :

	<p>d'une benzodiazépine anxiolytique à demi-vie courte (Oxazépam, Alprazolam, Lorazépam, Clotiazépam), à prendre en cas d'anxiété. En cas de prise le soir, veiller à prendre l'anxiolytique 2 heures avant l'hypnotique.</p> <p>3) Arrêt de l'Hydroxyzine</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Fortes propriétés anticholinergiques ○ Effets indésirables cardiaques : allongement de l'intervalle QT, associé à un risque torsadogène
Autres		
CHOLECALCIFEROL	<p>Préférer une dose plus faible mais plus régulièrement, comme une dose quotidienne ou encore 50 000 UI, 1 fois par mois.</p>	<p>Recommandations 2019 (166).</p>

VI. CONCLUSION

Face à une population vieillissante et face à l'enjeu d'un vieillissement sans dépendance associée, le pharmacien d'officine est au centre du parcours de soin du patient. En détectant la iatrogénie chez le sujet âgé et le risque d'interactions médicamenteuses, sa vigilance doit permettre d'éviter certains événements indésirables graves imputables directement au médicament. A ce niveau, une attention particulière est à porter aux sujets âgés fragiles, pour qui une chute, une fracture, un syndrome confusionnel ou encore une infection urinaire peuvent entraîner une hospitalisation susceptible de précipiter l'entrée dans la dépendance.

Les effets indésirables médicamenteux seraient responsables directement ou en partie de 20% des hospitalisations du sujet âgé et les prescriptions inappropriées potentiellement iatrogènes en gériatrie concernent en grande partie les médicaments psychotropes (7). Le déclin fonctionnel du sujet âgé est en lien direct avec certains effets indésirables retrouvés fréquemment avec les médicaments psychotropes (167) (effets anticholinergiques par exemple) et directement avec certaines classes pharmacologiques (benzodiazépines par exemple).

Dans le cas des antipsychotiques, les phénothiazines sont à éviter particulièrement chez le sujet âgé. Elles ont de fortes propriétés anticholinergiques et sédatives, un risque majoré d'hypotension orthostatique et des effets extrapyramidaux (19). La prescription d'un antipsychotique en cas de troubles comportementaux liés à la démence est fréquente. Elle doit faire l'objet d'une attention particulière car elle expose à un risque de mortalité globale plus élevée et d'accident vasculaire cérébral. Leur utilisation dans cette indication n'est recommandée qu'en cas d'échec des méthodes non pharmacologiques et d'une mise en danger du patient ou de son entourage (21).

Tous les anxiolytiques nécessitent une attention particulière. Certains ne sont pas recommandés chez le sujet âgé : l'Hydroxyzine possède de forts effets anticholinergiques (35), les benzodiazépines à demi vie longue et ayant des métabolites actifs exposent à un fort risque de chutes et/ou de fractures. Les benzodiazépines à demi-vie courte et sans métabolite actif (Oxazépam, Lorazépam et Alprazolam) sont recommandées à demi-dose sur une durée limitée à 12 semaines (21). En cas d'anxiété persistante nécessitant un traitement prolongé, la Prégabaline ou certains antidépresseurs indiqués dans les troubles anxieux peuvent s'avérer plus appropriés chez le sujet âgé que les benzodiazépines (19).

Les hypnotiques pourront être utilisés en cas d'échec des méthodes non pharmacologiques. L'utilisation des neuroleptiques pour une insomnie primaire est fréquente hors AMM, mais

n'est pas recommandée chez le sujet âgé. L'utilisation de molécules antihistaminiques hypnotiques tels que l'Alimémazine, la Prométhazine et la Doxylamine n'est pas recommandée car ces molécules possèdent de fortes propriétés anticholinergiques (21). Les benzodiazépines hypnotiques et apparentés peuvent être utilisés de façon limitée dans le temps, sur une période inférieure à quatre semaines. Les molécules à demi-vie courte sont à privilégier (Zopiclone et Zolpidem en première intention, Lormétazépan en seconde intention), toujours à demi-dose (34).

Pour les antidépresseurs, les molécules à éviter chez le sujet âgé sont les antidépresseurs tricycliques du fait de leurs forts effets anticholinergiques, du risque d'hypotension orthostatique et de leur cardiotoxicité (21). Le contexte clinique va permettre de privilégier certaines molécules. La Sertraline sera privilégiée chez le patient ayant des antécédents cardiovasculaires. La Venlafaxine, qui peut avoir l'avantage d'être psychotonique, sera prescrite en absence d'hypertension artérielle non contrôlée. La Mirtazapine et la Miansérine seront intéressantes en cas de dénutrition (effet orexigène) et d'insomnie (effet sédatif). Le Citalopram et l'Escitalopram seront indiqués à demi-dose s'il n'y a pas de molécule torsadogène associée.

Les thymorégulateurs sont majoritairement des médicaments à marge thérapeutique étroite. Ils sont également sujets aux interactions médicamenteuses, ce qui entraîne un risque de surdosage ou de sous-dosage potentiellement grave. Les effets indésirables seront donc à surveiller particulièrement chez le sujet âgé.

Enfin, les co-prescriptions de trois médicaments psychotropes ou plus, qui sont extrêmement fréquentes en France (7), exposent à des effets indésirables graves chez le sujet âgé, avec notamment le risque de chutes et de fractures (21,168). Ces co-prescriptions nécessitent une réévaluation en vue d'une optimisation thérapeutique.

Les objectifs de cette thèse étaient de faire une synthèse des recommandations à propos des médicaments psychotropes chez le sujet âgé et de créer une fiche réflexe pour le pharmacien d'officine. Cet outil permet de repérer les principaux médicaments à éviter dans cette population, ainsi que les interactions pouvant entraîner des effets indésirables graves. L'application de ces recommandations est illustrée par une analyse d'ordonnance de niveau 1, qui permet de d'illustrer les interventions pharmaceutiques que l'on peut réaliser à l'aide de la fiche réflexe. Cette analyse pourrait être améliorée par la mise à disposition au pharmacien d'officine de certaines données biologiques. Cette avancée permettrait de réaliser, dans l'intérêt du patient, une analyse pharmaceutique de niveau 2.

Le pharmacien d'officine est un acteur de premier recours pour les Français. En effet, 81% d'entre eux se déclarent fidèles à leur officine (169), et cette fidélité augmente avec l'âge (94% des plus de 65 ans). Son implication dans le parcours de soins du patient est donc primordiale. Par ses connaissances et ses compétences, le pharmacien doit limiter la iatrogénèse médicamenteuse et ainsi optimiser la prise en charge du sujet âgé en santé mentale.

VII. ANNEXES

Annexe 1 - STEP 1 – ICOPE (23).....	107
Annexe 2 - Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et p-Glycoprotéine (30).....	109
Annexe 3 - Les Benzodiazépines et apparentés : anxiolytiques et hypnotiques (78)	111
Annexe 4 - Molécules incriminées dans le syndrome sérotoninergique (128).....	112

ICOPE MONITOR STEP 1 DE L'OMS

Date du test :
 Evaluation initiale Suivi – monitoring

Nom et prénom :

Date et ville de naissance :

Téléphone Portable:

Adresse mail:

Nom et ville du médecin traitant :

Je certifie avoir obtenu l'accord du sujet Le :

Signature:

Fonctions	Tests	Résultats
Cognition	1. Avez-vous des problèmes de mémoire ou d'orientation?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	2. Avez-vous constaté une aggravation de ces troubles ces 4 derniers mois?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	3. Apprentissage de 3 mots : Citron, clé, ballon	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	4. Orientation temporo-spatiale : <i>Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?</i>	
	- Année	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	- Jour de la semaine	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	- Mois	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	- Jour du mois	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Nutrition	1. Perte de poids : Avez-vous perdu involontairement au moins 3kg au cours des 3 derniers mois ?	Poids actuel : Kg <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	2. Avez-vous perdu de l'appétit récemment ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Cognition	Rappel des trois mots: Mot 1	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Mot 2	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Mot 3	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Vision	Avez-vous des problèmes avec vos yeux ? difficultés en vision de loin, à lire, pathologie oculaire ou médicament (ex diabète, HTA)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Audition	Test de Whisper (test de chuchotement)* :	
	- Oreille droite capable de répéter 3 mots	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	- Oreille gauche capable de répéter 3 mots	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Psychologie	Au cours des deux dernières semaines:	
	1. Vous êtes-vous senti déprimé ou sans espoir ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	2. Avez-vous trouvé peu d'intérêt ou une perte de plaisir à faire les choses ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Mobilité	Test de lever de chaise** :	Temps en sec.....
	1. Réalisation des cinq levers?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	2. Si non, combien de levers de chaise réalisés?	
	3. Si aucun, le patient est-il capable de se lever d'une chaise en s'aidant des bras mais sans aide d'autrui ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Tourner la page SVP

• **A l'issue de la consultation quelles actions ont été prises?**

- Absence d'anomalie: conseils généraux
- Anomalie connue et prise en charge adaptée: conseils ciblés
- Nouvelle anomalie: conseil de rendez-vous auprès de son médecin traitant
- Nouvelle anomalie: prise de rendez-vous immédiate auprès de son médecin traitant

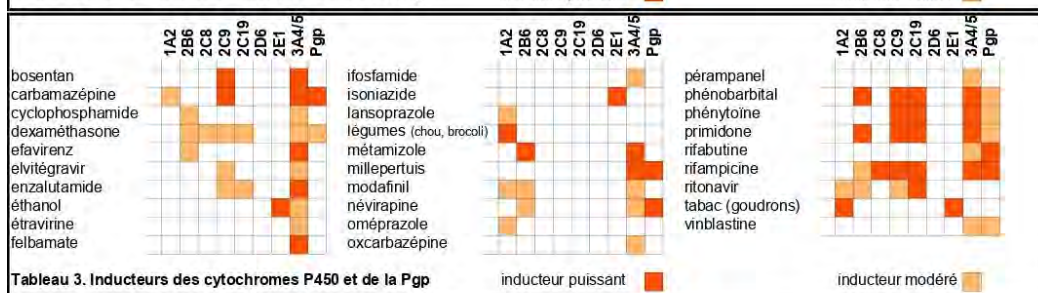
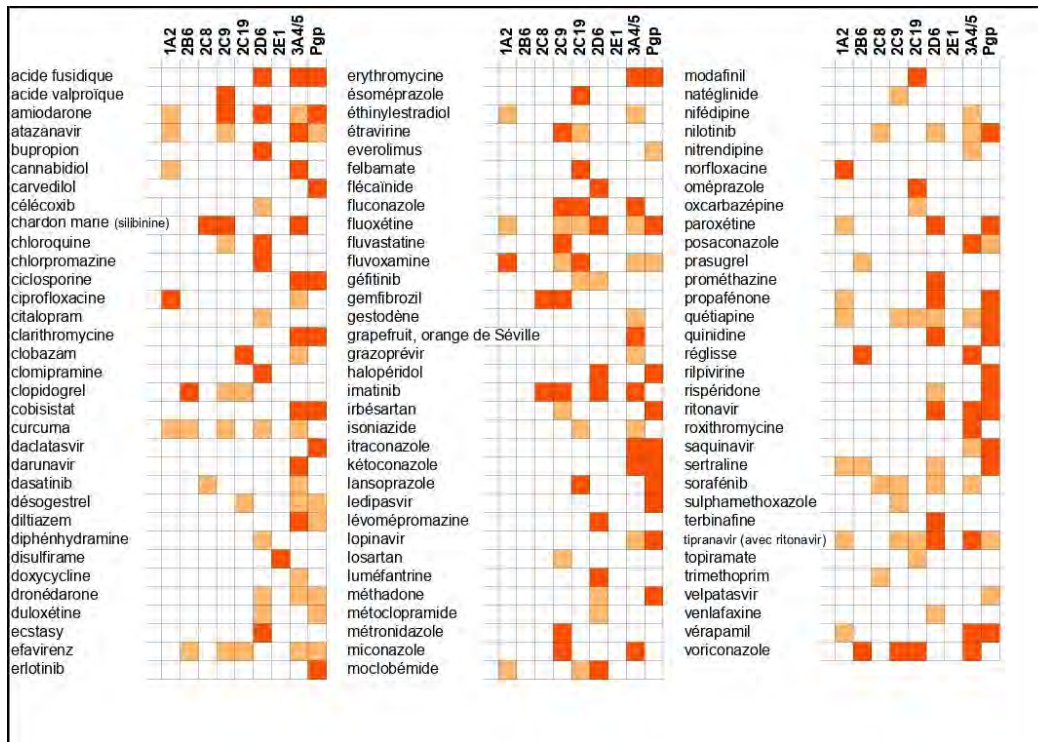
Instructions

• **Test de Whisper (test de chuchotement)* :**

- Se mettre derrière le sujet à une distance d'un bras tendu
- Lui demander de placer un doigt sur le tragus de l'oreille gauche
- Chuchoter un mot avec 2 syllabes distinctes vers l'oreille droite
- Demander au sujet de répéter le mot
- Faire de même pour l'autre oreille

• **Test de lever de chaise** :**

- Se lever d'une chaise 5 fois de suite le plus rapidement possible,
- bras croisés sur la poitrine.
- Départ assis, fin debout.
- Normal si réalisation de 5 levers en moins de 14 secondes



Inhibition

Cytochromes : L'impact dépend de : **a)** l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; **b)** présence ou non de métabolites actifs et **c)** concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). *Exemples* : l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La **fluoxétine** inhibe fortement l'activité du CYP2D6; associée à la **codéine**, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). *Exemple* : la **ciclosporine** inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée au **rivaroxaban**, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes : L'impact dépend de : **a)** importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale; **b)** présence ou non de métabolites actifs et **c)** concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). *Exemple* : Le **millepertuis** induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'**éthinylestrodiol**, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). *Exemple* : la **rifampicine** induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au **rivaroxaban**, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site www.pharmacoclin.ch, rubrique Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP

Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, 1211 Genève 14
Tél. 022 372 99 32 - Fax 022 372 99 45 - www.pharmacoclin.ch - Copyright SPTC - Genève, mars 2020

ANNEXE 3 - LES BENZODIAZEPINES ET APPARENTES : ANXIOLYTIQUES ET HYPNOTIQUES (78)

	Anxiolytiques	Hypnotiques
Benzodiazépines		
Demi-vie courte ou intermédiaire	Alprazolam Clotiazépam Lorazépam Oxazépam	Loprazolam Lormétazépam Estazolam
Demi-vie longue (supérieure ou égale à 20h)	Bromazépam Clobazam Clorazépate dipotassique Diazépam Ethyl Loflazépate Prazépam	Nitrazépam
Assimilés aux benzodiazépines Demi-vie courte		Zolpidem Zopiclone

ANNEXE 4 - MOLECULES INCRIMINEES DANS LE SYNDROME SEROTONINERGIQUE (128)

Molécules incriminées (seules ou en association) et mécanismes d'action.

	Inhibition de la recapture de la sérotonine	Inhibition du métabolisme du sérotonine	Augmentation de la synthèse de sérotonine	Augmentation du relargage de sérotonine	Agoniste des récepteurs post-synaptiques
IRSS/IRSNa	Citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, duloxétine, venlafaxine				
Tricycliques	Amitriptyline, amoxapine, clomipramine, imipramine, nortriptyline, trimipramine				
IMAO		Isocarboxazide, linézolide, phénélzine, sélégiline, tranylcypromine, moclobémide			
Autres antidépresseurs	Bupropion, néfazodone, trazodone			Mirtazapine	Mirtazapine, trazodone
Opiacés	Méthadone, pentazocine, péthidine, tapentadol, tramadol, fentanyl			Mépéridine, oxycodone, tramadol	Fentanyl, mépéridine
Amphétamines	Phentermine		Phentermine	Phentermine	
Antiémétiques	Granisétron, ondansétron				
Anxiolytiques		Buspirone			Buspirone
Substances illicites	Cocaïne, MDMA, cathinones		Cocaïne	MDMA, cathinones, méthylphénidate	LSD, N-BOMe
Substance sans ordonnances	Millepertuis	Millepertuis	L-tryptophane		
Autres	Dextrométhorphan, mépéridine	Triptans, bleu de méthylène		L-dopa, dextrométhorphan	Triptans, dihydroergotamine, lithium (agoniste non spé), métoclopramide

LSD : diéthylamide de l'acide lysergique ; IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase ; MDMA : méthylènedioxyamphétamine ; IRSNa : inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; IRSS : inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. INSEE. Population par âge – Tableaux de l'économie française. 2020.
2. Sirven N, Bourgueil Y. La prévention de la perte d'autonomie. mars 2014;
3. Briand M, de Nadaï T, Rolland Y, Vellas B. Autonomie et dépendance chez le sujet âgé. *La revue du praticien*. 18 mars 2020;70.
4. Gérotopôle SUD. Détection de la fragilité - Définitions. 2019.
5. Laroche ML, Roux B, Grau M. Iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée, comprendre et agir. *Actualités Pharmaceutiques*. déc 2017;56(571):28-32.
6. Jacquet B, Louchart de la Chapelle S, Obrecht V, Putetto MP, Cohen D, Furderer C, et al. Prescription de psychotropes en soins de longue durée : intérêt d'une évaluation des pratiques professionnelles. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. avr 2021;21(122):95-102.
7. HAS. IPC AMI n°2: Coprescription de psychotropes chez le sujet âgé. Les indicateurs d'Alerte et de Maîtrise de la Iatrogénie; 2012.
8. Granat C, Lacour A, Famin M. La prescription médicamenteuse chez la personne âgée. *Actualités Pharmaceutiques*. avr 2019;58(585):42-8.
9. World Health Organization. Integrated care for older people: guidelines on community-level interventions to manage declines in intrinsic capacity. Geneva: World Health Organization; 2017.
10. INSEE. Espérance de vie à divers âges. 2022.
11. HAS. Note méthodologique polypathologie de la personne âgée. 2015.
12. Chassagne P. Gériatrie pour le praticien. Elsevier. 2018. (Evaluation de la dépendance).
13. Nessighaoui H, Géniaux H, Dantoine T, Laroche ML. Médicaments et fragilité chez les personnes âgées. Vers une nouvelle entité : la fragilité pharmacologique ? *Thérapies*. juin 2016;71(3):275-9.
14. HAS. Comment repérer la fragilité en soins ambulatoires. 2013.
15. Herr M. Fragilité des personnes âgées et consommation de médicaments : polymédication et prescriptions inappropriées. févr 2018;6.
16. Crentsil V, Ricks MO, Xue QL, Fried LP. A pharmacoepidemiologic study of community-dwelling, disabled older women: Factors associated with medication use. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 1 juin 2010;8(3):215-24.
17. Saarelainen LK, Turner JP, Shakib S, Singhal N, Hogan-Doran J, Prowse R, et al. Potentially inappropriate medication use in older people with cancer: Prevalence and correlates. *Journal of Geriatric Oncology*. 1 oct 2014;5(4):439-46.

18. OMEDIT Pays de la Loire. Médicaments anticholinergiques chez le sujet âgé: Les bons réflexes de prescription. 2021.
19. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie. déc 2015;15(90):323-36.
20. Roux B, Berthou-Contreras J, Laroche ML. REMEDI[e]S - REvue des prescriptions MEDicamenteuses potentiellement inapproprié[e]s chez les Seniors. Centre de Régional de Pharmacovigilance , de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur les médicaments de Limoges; 2021.
21. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. avr 2019;67(4):674-94.
22. Société Française de gériatrie et gérontologie, International Association of Gerontology and Geriatrics, Gerard S. Les outils d'évaluation de la fragilité. In: Repérage et maintien de l'autonomie des personnes âgées fragiles. 2015.
23. OMS. Integrated care for older people (ICOPE) implementation framework: guidance for systems and services. 2019.
24. Girerd X et al. Evaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées. 2001.
25. De Jaeger C. Physiologie du vieillissement. 2017;11.
26. Sedrati K. Enzymes du métabolisme et du transport des xénobiotiques.
27. Buxeraud J, Faure S, Picard N. Les principales interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. Actualités Pharmaceutiques. mars 2016;55(554):6-15.
28. Lafuente-Lafuente C, Baudry E, Paillaud E, Piette F. Pharmacologie clinique et vieillissement. La Presse Médicale. 1 févr 2013;42(2):171-80.
29. Collège National de Pharmacologie médicale. Biotransformations. 2022.
30. Hopitaux universitaires de Geneve. Intéractions médicamenteuses, Cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp). 2020;
31. Javelot H, Llorca PM, Drapier D, Fakra E, Hingray C, Meyer G, et al. Informations relatives aux psychotropes et à leurs adaptations éventuelles pour les patients souffrant de troubles psychiques en France pendant l'épidémie à SARS-CoV-2. L'Encéphale. juin 2020;46(3):S14-34.
32. Petitpain N, Bertoni N, Gambier N, Yelehe M, Gillet P. Intérêt du génotypage du cytochrome P450 2D6 en pratique courante dans le traitement de la dépression. L'Encéphale. juin 2021;47(3):285-7.
33. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. Br J Clin Pharmacol. oct 2015;80(4):796-807.

34. SFGG, CNP de gériatrie. Le Guide PAPA (Prescriptions médicamenteuses Adaptées aux Personnes Âgées). 2017.
35. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):861-75.
36. ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. 2022.
37. Franck N, Thomas P. Les antipsychotiques dans la schizophrénie. MISE AU POINT. déc 2014;4.
38. Société française de pharmacologie et thérapeutique. Antipsychotiques : Les points essentiels. 2018.
39. Senon PJL. Les Neuroleptiques. Université de Poitiers, Faculté de médecine. 2003;27.
40. Erb A. Des Neuroleptiques aux Antipsychotiques. :197.
41. OMEDIT Pays de la Loire. Guide de prescription et d'administration des psychotropes chez la personne âgée. Guide de prescription et d'administration des psychotropes chez la personne âgée; 2015.
42. Buxeraud J, Faure S. Les antipsychotiques. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 mars 2020;59(594, Supplement):25-9.
43. Javelot H. Psychopharmacologie de l'anxiété et de la dépression : aspects historiques, traitements actuels et perspectives. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. mars 2016;74(2):93-118.
44. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - AMISULPRIDE 400 mg. 2013.
45. Sajatovic M, Kales HC, Mulsant BH. Focus on schizophrenia and bipolar disorder. *Current Psychiatry*. oct 2017;16(10):8.
46. Crediblemeds. QTDrugs Lists. 2022.
47. Antipsychotiques : quand et comment les prescrire ? *La Revue de Médecine Interne*. 1 mai 2017;38(5):328-36.
48. Hopitaux universitaires de Geneve. Syndrome d'intoxication en gériatrie: Syndrome malin des neuroleptiques. 2009.
49. Ameer MA, Saadabadi A. Neuroleptic Medications. *StatPearls*. 29 déc 2021;
50. Leung JYT, Barr AM, Procyshyn RM, Honer WG, Pang CCY. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: The role of the autonomic nervous system. *Pharmacology & Therapeutics*. 1 août 2012;135(2):113-22.
51. Sagreiya H, Chen YR, Kumarasamy NA, Ponnusamy K, Chen D, Das AK. Differences in antipsychotic-related adverse events in adult, pediatric, and geriatric populations. *Cureus*. 26 févr 2017;9(2):19.

52. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2 mars 2015;350:h369.
53. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *New England Journal of Medicine*. 1 déc 2005;353(22):2335-41.
54. Kales HC, Valenstein M, Kim HM, McCarthy JF, Ganoczy D, Cunningham F, et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry*. oct 2007;164(10):1568-76; quiz 1623.
55. Philippe AS, Braunstein D, Clot-Faybesse P, Teissier S, Roch B, Micallef J, et al. Impact of an awareness of the doctors treating on the decrease of the prescriptions of antipsychotics in the demented residents in Ehpad. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*. 1 déc 2018;16(4):383-90.
56. Ralph SJ, Espinet AJ. Increased all-cause mortality by antipsychotic drugs: updated review and meta-analysis in dementia and general mental health care. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. 1 janv 2018;2(1):1-26.
57. ANSM. RCP (Résumé des caractéristiques du produit) - LOXAPINE 25 mg. Base de données publique des médicaments; 2019.
58. Urban AE, Cubała WJ. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotics. *Psychiatr Pol*. 30 déc 2017;51(6):1059-77.
59. Bjerre LM, Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, McCarthy L, et al. Déprescription des antipsychotiques pour les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence et l'insomnie. *Can Fam Physician*. janv 2018;64(1):e1-12.
60. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry*. mai 2015;72(5):438-45.
61. INSERM. Troubles anxieux - Quand l'anxiété devient pathologique. La science pour la santé. 2021.
62. McGill. Les neurotransmetteurs affectés par les drogues. Le cerveau à tous les niveaux. 2022.
63. HAS. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? 2018.
64. VIDAL. Les médicaments de l'anxiété. 2021.
65. Collège National de Pharmacologie médicale. Buspirone. Pharmacomédicale. 2018.
66. HAS. Avis de la Commission de la Transparence - Prégabaline. 2017.
67. Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens. Meddispar - Prégabaline. 2021.
68. ANSM. RCP (Résumé des caractéristiques du produit) - ETIFOXINE 50 mg. Base de données publique des médicaments; 2016.

69. HAS. Avis de la Commission de la Transparence - Etifoxine 50mg. 2020.
70. ABIM Foundation. Choosing wisely. 2017.
71. Machado-Duque ME, Castaño-Montoya JP, Medina-Morales DA, Castro-Rodríguez A, González-Montoya A, Machado-Alba JE. Association between the use of benzodiazepines and opioids with the risk of falls and hip fractures in older adults. *International Psychogeriatrics*. juill 2018;30(7):941-6.
72. Xing D, Ma XL, Ma JX, Wang J, Yang Y, Chen Y. Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 1 janv 2014;25(1):105-20.
73. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, Routledge PA, Carter B. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 27 avr 2017;12(4):e0174730.
74. PHN Tasmania, Primary health Tasmania, CPS. A guide to deprescribing Benzodiazepines. 2019.
75. Cheng T, Wallace DM, Ponteri B, Tuli M. Valium without dependence? Individual GABAA receptor subtype contribution toward benzodiazepine addiction, tolerance, and therapeutic effects. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 23 mai 2018;14:1351-61.
76. ANSM. RCP (Résumé des caractéristiques du produit) - BUSPIRONE 10 mg. Base de données publique des médicaments; 2020.
77. Ng BJ, Le Couteur DG, Hilmer SN. Deprescribing Benzodiazepines in Older Patients: Impact of Interventions Targeting Physicians, Pharmacists, and Patients. *Drugs Aging*. 1 juin 2018;35(6):493-521.
78. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France. avr 2017;60.
79. HAS. Amélioration de la prescription chez le sujet âgé - Les indicateurs d'alerte et de maîtrise de la iatrogénie. 2012.
80. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - Hydroxyzine 25 mg. 2015.
81. ANSM. RCP (Résumé des caractéristiques du produit) - PREGABALINE 50 mg. Base de données publique des médicaments; 2022.
82. Bénard-Larivière A, Noize P, Pambrun E, Bazin F, Verdoux H, Tournier M, et al. Comorbidities and concurrent medications increasing the risk of adverse drug reactions: prevalence in French benzodiazepine users. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 juill 2016;72(7):869-76.
83. HAS. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés. juin 2015;
84. Reeve E, Ong M, Wu A, Jansen J, Petrovic M, Gnjjidic D. A systematic review of interventions to deprescribe benzodiazepines and other hypnotics among older people. *Eur J Clin Pharmacol*. août 2017;73(8):927-35.

85. RACGP Guidelines. Discontinuing benzodiazepines. Prescribing drugs of dependence in general practice. 6 nov 2019;Part B-Benzodiazepines.
86. Crocco EA, Jaramillo S, Cruz-Ortiz C, Camfield K. Pharmacological Management of Anxiety Disorders in the Elderly. *Curr Treat Options Psych*. 1 mars 2017;4(1):33-46.
87. Dauvilliers Y, Morin CM, Bélanger L. Insomnie chez l'adulte. In: *Les troubles du sommeil*. Elsevier Health Sciences; 2019. p. 111.
88. INSERM. *Sommeil · Faire la lumière sur notre activité nocturne*. 2017.
89. Mendes A, Perivier S. *Troubles du sommeil chroniques*. 2017;
90. Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018;14(06):1017-24.
91. Crowley K. Sleep and Sleep Disorders in Older Adults. *Neuropsychol Rev*. 1 mars 2011;21(1):41-53.
92. Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. Misuse and Dependence on Non-Prescription Codeine Analgesics or Sedative H1 Antihistamines by Adults: A Cross-Sectional Investigation in France. *PLoS One*. 3 oct 2013;8(10):e76499.
93. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - CIRCADIN 2 mg. Base de données publique des médicaments; 2022.
94. Pierce M, Linnebur SA, Pearson SM, Fixen DR. Optimal Melatonin Dose in Older Adults: A Clinical Review of the Literature. juill 2019;
95. Andrade C. Sedative hypnotics and the risk of falls and fractures in the elderly. *J Clin Psychiatry*. 27 juin 2018;79(3).
96. Etansale A, Ratiney R. Médicaments et chutes chez les personnes âgées : une étude épidémiologique dans un hôpital français. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 9 nov 2018;11.
97. Paille F, Maheut-Bosser A. Benzodiazépines et personnes âgées. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. oct 2016;16(95):246-57.
98. HAS. IPC AMI n°3: Benzodiazépines à demi-vie longue chez le sujet âgé. Les indicateurs d'Alerte et de Maîtrise de la Iatrogénie; 2012.
99. ANSM. RCP (Résumé des caractéristiques du produit) - LORMETAZEPAM 1 mg. Base de données publique des médicaments; 2021.
100. ANSM. RCP (Résumé des caractéristiques du produit) - ALIMEMAZINE 5 mg. Base de données publique des médicaments; 2021.
101. INSERM. *Insomnie · Un trouble neurobiologique et psychologique*. Inserm. 2017.

102. Rochoy M, Pérard V, Pérard F, Legrand P, Lefebvre JM, Leicht A, et al. Recours aux hypnotiques au long cours et gain de temps de sommeil perçu par les patients. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. août 2021;21(124):248-54.
103. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of chronic insomnia disorder in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 19 juill 2016;165(2):125-33.
104. Léon C, Chan-Chee C, Du Roscoät E. La dépression en France chez les 18-75 ans, Baromètre 2017. 2017;
105. OMS. Santé mentale et vieillissement. 2017.
106. HAS. Annexe_4 - Définition de l'EDC selon le DSM-5 (proposition de traduction). 2016;1.
107. Nautiyal KM, Hen R. Serotonin receptors in depression: from A to B. *F1000Research*; 2017.
108. Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1 août 2013;45:54-63.
109. Liu Y, Zhao J, Guo W. Emotional Roles of Mono-Aminergic Neurotransmitters in Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders. *Frontiers in Psychology*. 2018;9.
110. Dunlop BW, Nemeroff CB. The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression | Depressive Disorders | *JAMA Psychiatry* | *JAMA Network*. 2007;
111. Niederhoffer N, Etienne-Selloum N, Faure S. Les différentes familles d'antidépresseurs. *Actualités Pharmaceutiques*. déc 2016;55(561):1-10.
112. Collège National de Pharmacologie médicale. Antagonistes alpha2-adrénrgiques en tant qu'antidépresseurs - Mirtazapine/Miansérine. 2018.
113. AFPBN F. Prise en charge des troubles dépressifs résistants : recommandations françaises formalisées. *L'Encéphale*. sept 2017;43(5 (supplément)).
114. Collège National de Pharmacologie médicale. IMAO comme antidépresseurs. 2018.
115. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - AGOMELATINE 25 mg. Base de données publique des médicaments; 2018.
116. S-ECN. Psychotropes. Fiches CODEX; 26102020.
117. Collège National de Pharmacologie médicale. Antidépresseurs : Les points essentiels. 2019.
118. Chen G, Højer AM, Areberg J, Nomikos G. Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(6):673-86.

119. Pericaud A, Straczek C, Montastruc F, Leboyer M, Yroni A, Arbus C. L'utilisation des antidépresseurs dans l'épisode dépressif caractérisé unipolaire du sujet âgé. *L'Encéphale*. févr 2022;S0013700622000069.
120. Kendrick T. Strategies to reduce use of antidepressants. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1 janv 2021;87(1):23-33.
121. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*. 2 août 2011;343:d4551.
122. David DJ, Gourion D. Antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. *L'Encéphale*. déc 2016;42(6):553-61.
123. Peyrière H. Traitement de la dépression (unipolaire). In: *Pharmacie Clinique et Thérapeutique*. Elsevier; 2018. p. 665-692.e2.
124. Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Antidepressant-Associated Hyponatremia in the Elderly. *J Clin Psychopharmacol*. déc 2016;36(6):545-9.
125. Antidépresseurs et hyponatrémie : revue de littérature et analyse cas/non-cas dans la base nationale de pharmacovigilance française. *Thérapies*. 1 oct 2018;73(5):389-98.
126. Rudolf Von Rohr T, Naef JJ, Hopitaux universitaires de Geneve. Utilisation des antisécrétoires gastriques et autres médicaments hyponatrémiants. oct 2015;
127. CRPV. BIP Occitanie n°28-2. juin 2021;
128. Jurek L, Nourredine M, Megarbane B, d'Amato T, Dorey JM, Rolland B. Le syndrome sérotoninergique : une revue actualisée de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*. févr 2019;40(2):98-104.
129. David C, Boinet T. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte et traitements antidépresseurs. *Actualités Pharmaceutiques*. oct 2018;57(579):12-5.
130. Prescrire. *Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique*. 2017;109.
131. CHU de Nîmes. *Syndrome dépressif. Guide de bon usage pharmaceutique en gériatrie*; 2014.
132. Bélicard-Pernot C, Manckoundia P, Ponavoy E, Rouaud O, Pfitzenmeyer P. Utilisation des antidépresseurs chez les sujets âgés déments : données actuelles. *La Revue de Médecine Interne*. nov 2009;30(11):947-54.
133. Hofferer A, Dolladille C, Chretien B, Sassier M, Laugier D, Atzenhoffer M, et al. Antidépresseurs et hypertension artérielle : étude cas /non-cas dans la base nationale de pharmacovigilance. *L'Encéphale*. juill 2021;S001370062100155X.
134. HAS. *Traitement de la dépression : quelle place pour la tianeptine (Stablon®) ?* 2013.
135. Connolly KR, Thase ME. Vortioxetine: a New Treatment for Major Depressive Disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016;17(3).

136. Quaranta S, Dupouey J, Colle R, Verstuyft C. Pharmacogénétique des médicaments antidépresseurs : état des connaissances et des pratiques – recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). *Thérapies*. avr 2017;72(2):301-9.
137. ANSM. RCP (Résumé des caractéristiques du produit) - ESCITALOPRAM 10 mg. Base de données publique des médicaments; 2021.
138. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - DULOXETINE 60 mg. 2015.
139. ANSM. RCP (Résumé des caractéristiques du produit) - TIANEPTINE 12,5 mg. Base de données publique des médicaments; 2019.
140. Niederhoffer N, Etienne-Selloum N, Faure S. Interactions médicamenteuses avec les antidépresseurs. *Actualités Pharmaceutiques*. déc 2016;55(561):11-4.
141. Sobieraj DM, Martinez BK, Hernandez AV, Coleman CI, Ross JS, Berg KM, et al. Adverse Effects of Pharmacologic Treatments of Major Depression in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019;67(8):1571-81.
142. Psychiatrienet. Stop Escitalopram. 2021.
143. Psychiatrienet. Stop Duloxetine. 2011.
144. Ruhe HG, Horikx A, van Avendonk MJP, Groeneweg BF, Woutersen-Koch H. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *The Lancet Psychiatry*. juill 2019;6(7):561-2.
145. Gauthier C, Abdel-Ahad P, Gaillard R. Recommandations pour switcher et arrêter les antidépresseurs. *L'Encéphale*. sept 2018;44(4):379-86.
146. Wyska E. Pharmacokinetic considerations for current state-of-the-art antidepressants. *null*. 3 oct 2019;15(10):831-47.
147. Shobassy A. Elderly Bipolar Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 1 févr 2021;23(2):1-10.
148. Waldemar G. Troubles bipolaires. 2019 :33. 14 août 2019;(33).
149. Le suivi thérapeutique pharmacologique. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 nov 2017;56(570):47-50.
150. Richard R, Michel T. Élaboration d'un thesaurus des médicaments à risque au CHU Grenoble Alpes: projet Med-APPRaISE. 2017;105.
151. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - LITHIUM 250 mg. 2015.
152. Murru A, Popovic D, Pacchiarotti I, Hidalgo D, León-Caballero J, Vieta E. Management of adverse effects of mood stabilizers. *Curr Psychiatry Rep*. 1 août 2015;17(8):1-10.
153. Collège National de Pharmacologie médicale. Lamotrigine. 2017.
154. ANSM. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) - CARBAMAZEPINE 200 mg. Base de données publique des médicaments; 2022.

155. Collège National de Pharmacologie médicale. Carbamazepine comme régulateur de l'humeur [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/carbamazepine-comme-regulateur-de-l-humeur>
156. Rise IV, Haro JM, Gjervan B. Clinical features, comorbidity, and cognitive impairment in elderly bipolar patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 17 mai 2016;12:1203-13.
157. Collège National de Pharmacologie médicale. Valproate de sodium comme régulateur de l'humeur. 2017.
158. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses. 2020.
159. Lala SV, Sajatovic M. Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder: a literature review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. mars 2012;25(1):20-5.
160. Smith DJ, Martin D, McLean G, Langan J, Guthrie B, Mercer SW. Multimorbidity in bipolar disorder and undertreatment of cardiovascular disease: a cross sectional study. *BMC Med*. 23 déc 2013;11:263.
161. Gildengers AG, Whyte EM, Drayer RA, Soreca I, Fagiolini A, Kilbourne AM, et al. Medical burden in late-life Bipolar and Major Depressive Disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*. mars 2008;16(3):194-200.
162. Gay C. Psychoéducation et troubles bipolaires. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. juin 2015;173(5):424-32.
163. Kassaoui H, Bouhlel S, Nakhli J, Mahmoud I, Nasr S, Ben Hadj Ali B. Factors related to treatment compliance in bipolar disorder. *La Tunisie medicale*. 1 janv 2016;94:60-5.
164. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Fakra E. Late-onset Bipolar Illness: The Geriatric Bipolar Type VI. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2012;18(3):208-13.
165. Laroche ML, Bouthier F, Merle L, Charmes JP. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *La Revue de Médecine Interne*. juill 2009;30(7):592-601.
166. Souberbielle JC, Cormier C, Cavalier E. La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques. 27022019;
167. HAS. Prévenir la dépendance iatrogène liée à l'hospitalisation chez les personnes âgées. 27 oct 2017;
168. HAS. IPC AMI n°5: Recherche de chute tous les 3 mois si psychotropes. Les indicateurs d'Alerte et de Maîtrise de la Iatrogénie; 2012.
169. OpinionWay. Les Français et leur pharmacie. 2013.

TITLE : Iatrogenesis of psychotropic drugs in the elderly

ABSTRACT : Iatrogenics drugs, mainly attributable to psychotropic drugs and cardiovascular drugs, would be directly or indirectly responsible for nearly 20% of hospitalizations. In the context of the aging French population, with the proportion of over 75 year olds expected to double by 2070, the therapeutic optimization proposed by pharmacists contributes to regulating this risk.

A review of the most recent literature and recommendations regarding psychotropic drugs in the elderly was carried out. A fact sheet titled "Psychotropics in the elderly at the pharmacy" has now been developed to support these health professionals in the control of iatrogenesis in the interest of patients.

A prescription analysis illustrates the pharmaceutical interventions that can be identified with the help of the fact sheet, and the therapeutic optimization that the pharmacist can propose to the prescriber.

Through his knowledge and skills, the pharmacist must limit drug iatrogenesis and thus optimize therapeutic management in elderly patients in mental health.

KEY-WORDS : Iatrogenic – Geriatrics – Pharmacy – Fact Sheet – Psychotropics – Antipsychotic – Anxiolytic – Hypnotic – Antidepressant – Mood Stabilizer – Prescription Analysis