



Hospices Civils de Lyon



UNAFTC

Union Nationale des Associations  
et Familles de Traumatés Crâniens  
et Cérébrolésés



# Troubles du comportement après Traumatisme Crânio-Cérébral *Prise en charge médicamenteuse* *Actualisation des recommandations* *de bonne pratique Françaises*

Dr D PLANTIER  
*Hospices Civils de Lyon*  
*Hôpital Renée Sabran*  
*Giens - Var*  
*[david.plantier@chu-lyon.fr](mailto:david.plantier@chu-lyon.fr)*

Bruxelles IXX IX MMIXX

# Introduction

- synthèse rigoureuse de l'état de l'art et des données de la science. **Méthode des recommandations de bonne pratique (RBP)** : site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- **Recherche documentaire** : par le service de documentation de la HAS de 1990 à 2012, **par symptôme**.
- Actualisation au 05/09/2019 **par médicament**, base Medline.

# WWW. Sofmer.com ou site HAS

 [Pour télécharger le texte des recommandations](#)

 [Pour télécharger la synthèse des recommandations](#)

 [Pour télécharger l'argumentaire scientifique](#)

 [Pour télécharger la fiche de synthèse destinée au médecin traitant](#)

 [Pour télécharger la fiche de synthèse destinée aux aidants et aux](#)

 [familles](#)

[Pour télécharger la fiche de techniques de soins et approche](#)

 [relationnelle](#)

[Pour télécharger la fiche de prise en charge de la crise d'agitation](#)

 [Pour télécharger l'Arbre décisionnel devant une crise d'agitation](#)

 [en période d'éveil de coma](#)

 [Pour télécharger la Fiche de synthèse « incidence médico légale »](#)

# Quelle diffusion des RBP Sofmer HAS ?

- **A Cross-Sectional Study of Treatments for Behavioral Disorders Following TBI. Comparison With French Recommendations.**  
Bourseau T<sup>1</sup>, Saoût V, et al – 2019 – 129 patients
- Bien que recommandée en première ligne, peu de patients ont reçus une psychothérapie.
- Les médicaments sont sur-utilisés, en particulier les neuroleptiques....
- En revanche, les médicaments recommandés (stabilisateurs de l'humeur, BB) ne sont pas fortement prescrits...



## Behavioral Disorders after Traumatic Brain Injury. Special issue coordinated By Prof Jacques Luauté and Philippe Azouvi.

Volume 59, Issue 1, Pages 1-78 (February 2016)

Drugs for behavior disorders after TBI : Systematic review and expert consensus leading to French recommendations for good practice.

**Plantier D, Luauté J; SOFMER group.**  
Bruxelles IXX IX MMIXX

# Interventions médicamenteuses

## Avant Propos

- Créer un environnement pharmacologique favorable à la récupération et la plasticité cérébrale, en phase initiale et à distance
- **Actualités** : bêta bloquants, neuroleptiques, antidépresseurs, benzodiazépines, amantadine.
- **Retours d'expérience**
- **Conseils de mise en route des traitements, particularités après traumatisme crânien.**

# Interventions médicamenteuses

- **2012**: Il n'y a pas de preuve suffisante pour développer des traitements standardisés dans la prise en charge de l'agressivité, l'agitation, l'irritabilité, l'impulsivité, l'apathie, la dépression (...) après traumatisme crânien (TC).
- **2019**: Il y a des éléments permettant d'établir des recommandations et des preuves plus fortes que le « consensus » d'experts

# Interventions médicamenteuses

Les bêta bloquants

Les neuroleptiques

Anticomitiaux

Les anti dépresseurs

Les Benzodiazépines

Autres traitements

## Question 4 : bêta bloquants (1/3)

- **R56**: Les **bêta-bloquants** (propranolol) peuvent améliorer l'agressivité après traumatisme crânien (prescription hors AMM). **Grade B**
- *Brooke MM, et al, The treatment of agitation during initial hospitalization after traumatic brain injury. Arch Phys Med Rehabil 1992 Oct ; 73(10) : 917-21.*
- Etude randomisée vs placebo (21 sujets)
- **Autres études** : Greendyke et al. 1986...

## Bêta bloquants (2/3)

- **Brooke, 1992 : 21 sujets agités, TC sévères, Etude 18 mois, jusqu'à 420 mg/ j. Durée de l'étude : 8 semaines, Overt Aggression Scale.**
- **Absence d'effet cognitif délétère ni sédatif** ni interaction avec d'autres traitements.
- Réduction significative de **l'intensité** de l'agitation, pas de sa fréquence.
- Etudes anciennes, rien de plus récent...

## Bêta bloquants **en pratique** (3/3)

- Agitation, irritabilité, agressivité
- Action sur les « hormones de stress »,
- **Propranolol 40 à 80 mg/ j** (dose maximale Vidal 320 mg)
- Avis cardiologique à la demande
- Suivi ECG et tensionnel souhaitable
- Prescription hors AMM.

# Bêta bloquants **Actualités 2019**

- Pas de nouveauté / agressivité
- Le propranolol diminuerait l'incidence de dépression post TC (diminution du rappel mnésique de l'évènement traumatique)
- En réanimation : le propranolol réduirait la mortalité post TC sévère en phase initiale, protecteur cérébral, limite l'hyperactivité sympathique.
- Améliorerait le pronostic final
- Le **propranolol** serait le plus efficace des BB

# Interventions médicamenteuses

Les bêta bloquants

**Les neuroleptiques**

Les thymo régulateurs

Les anti dépresseurs

Les Benzodiazépines

Autres traitements

# Neuroleptiques (NL)

- Absence de preuve d'efficacité des **NL** sur l'irritabilité, l'agressivité ou l'apathie après traumatisme crânien
- un risque plus important de **syndrome malin** des neuroleptiques après TC,
- Un effet sédatif à risque de fausse routes alimentaires et de chutes
- ils pourraient être **délétères sur la plasticité** cérébrale et le potentiel de récupération...

## Neuroleptiques (NL) 2/3

- **R57** : prescription en cas d'urgence ou de crise des « **Etats d'agitation, d'agressivité et anxiété associée à des troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité** » (loxapine) en absence de contre indication, AMM.
- **R58** : **L'usage au long cours doit être évité** du fait des effets secondaires sauf maladie psychiatrique antérieure.

# Neuroleptiques 3/3

- **R59** : En absence d'alternative,
  - Tenir compte du **risque épileptogène**
  - Attention au **risque cardio vasculaire**
  - préférer un **neuroleptique atypique** (2<sup>ème</sup> génération) car ils induisent moins d'effet secondaire (extra pyramidaux)  
(Produits de deuxième intention)

# Neuroleptiques **Actualités 2019** ( $\pm 100$ )

- Quelques Cas cliniques, peu de nouveau
- **Olanzapine (ZYPREXA®)** psychose, manie, agressivité (5)
- Risperidone, (RISPERDAL®) (3), dont un avec induction d'un parkinsonisme
- **Aripiprazole (ABILIFY®)** (3) (dont une étude animale, neuroprotection ?)
- Quetiapine XEROQUEL® (3) Agressivité
- Plusieurs articles de recherche animale (effets secondaires, neuroprotection...)

# Interventions médicamenteuses

Les bêta bloquants

Les neuroleptiques

**Anticomitiaux**

Les anti dépresseurs

Les Benzodiazépines

Autres traitements

# Anticomitiaux thymorégulateurs

- études liées à **l'épilepsie** post TC
- **R60** : L'utilisation des anticomitiaux suggère une efficacité de la **carbamazépine**, du **valproate** ou **divalproate** de sodium pour traiter l'agitation et l'agressivité. Recommandation en **première intention**.
- Prescription hors AMM

## Question 4 : Autres anticomitiaux

- R61 : le lévétiracétam (KEPPRA®) doit être évité après traumatisme crânien en raison de **troubles du comportement** et de l'humeur fréquemment induits.

# Anticomitiaux thymorégulateurs - Actualités

- **Carbamazépine** : rien de nouveau
- **Oxcarbazépine** (TRILEPTAL®): rien sur les TC, mieux toléré que carbamazépine ?
- **Valproate** : aurait un effet neuroprotecteur chez l'animal après TC en phase initiale – rien de nouveau sur le comportement.
- **Lamotrigine** : efficacité dans les rires et pleurer spasmodiques / agitation et agression : 2 cas cliniques bien documentés (2003 – 2016, - 10 points ABS)

## Anticomitiaux Lévétiracetam (> 200)

- Méta-analyse 2017 : intérêt du produit en **prévention primaire de l'épilepsie post TC**  
Meilleur profile d'EI que la phénytoïne.
- 2 cas rapportés en 2015 de crise de rage et tentative de suicide (pas TC) sous LEV
- Un rôle neuroprotecteur chez l'animal ?
- Un (2?) cas de neutropénie chez un TC
- Un cas élévation transaminases chez un TC
- Un seul article (2013) ciblé sur troubles du comportement après TC (irritabilité, aggres.)

# Interventions médicamenteuses

Les bêta bloquants

Les neuroleptiques

Anticomitiaux

**Les anti dépresseurs**

Les Benzodiazépines

Autres traitements

# Antidépresseurs 1/4

- **R62** : Les **antidépresseurs** sont utilisés pour traiter la dépression (AMM). Ils peuvent être utilisés après traumatisme crânien.

## Antidépresseurs 2/4

- efficaces **indirectement** sur l'agitation et l'agressivité en traitant dépression et/ou anxiété (Sertraline). Délai : 2 à 3 semaines
- Les ISRS pourraient avoir un effet bénéfique sur la **plasticité cérébrale**,
- Les ISRS ont un **meilleur profil d'effet indésirable**.

# Antidépresseurs 3/4

- **R64** : le choix de l'antidépresseur dépend :
  - d'effets latéraux recherchés (sédation, anxiolyse, stimulation...)
  - un ISRS pour un TOC (Sertraline)
  - un effet mixte ISRS + adrénergique sur les troubles cognitifs (milnacipran, IXEL® de 30 à 150 mg/j)

# Antidépresseurs 4/4

- **R65** : ... ..
  - amitriptyline en période d'éveil à faibles doses si agitation...
- 
- **R66** : L'utilisation des antidépresseurs n'a pas d'AMM pour traiter l'agitation, l'agressivité, utilisation au cas par cas.

# Antidépresseurs et TC - **Actualités 2019**

- **Méta analyse dec 2017** après TC : ne retient que 4 articles, efficacité de la Sertraline (ZOLOFT®), non efficacité du citalopram (SEROPRAM®), méthodologie des études +++
- Sous Sertraline il existerait un RR de 1.46 **d'AVC hémorragique**, 1.33 pour escitalopram après TC.
- **Fluoxetine** : favoriserait la neurogénèse hippocampique (souris) après TC, pas de démonstration d'amélioration motrice.

# Interventions médicamenteuses

Les bêta bloquants

Les neuroleptiques

Anticomitiaux

Les anti dépresseurs

**Les Benzodiazépines**

Autres traitements

# Benzodiazépines (BZD)

- pas de preuve quant à l'efficacité des benzodiazépines dans l'agitation, ou l'agressivité après TC.
- **R67** : Les **BZD** peuvent être utilisées en situation de crise mais **ne doivent pas l'être au long cours** contre l'agitation ou l'anxiété. L'usage sera limité aux situations où l'anxiété prédomine en privilégiant une utilisation de courte durée (prescription symptomatique).

# Benzodiazépines (BZD)

- **R68** : tenir compte du risque de générer ou d'aggraver un trouble de la vigilance, de l'attention et/ou de la mémoire, d'entraîner une dépression respiratoire, de provoquer un effet paradoxal sur l'agitation, d'inhiber les capacités de plasticité cérébrale.
- Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs*. 2004;18(1):37-48.

# Benzodiazépines et TC - **Actualités 2017-18**

- Chez la souris le lorazépam (TEMESTA®) ne réduirait pas la plasticité cérébrale après TC induit (fev 2018).... Le diazépam (VALIUM®) empêche l'augmentation de la neurogenèse de l'hippocampe induite par le TBI (instillation continue chez la souris) 08/2019...
- Préférer une BZD à demi vie courte oxazépam (SERESTA®) environ 8 H

# Interventions médicamenteuses

Les bêta bloquants

Les neuroleptiques

Anticomitiaux

Les anti dépresseurs

Les Benzodiazépines

**Autres traitements**

## Autres produits - Pas de nouveauté 2019

- **R69** : la prescription **d'amantadine** (hors AMM) doit être évaluée au cas par cas...
- **R70** : la **Buspirone** a pu améliorer l'agitation, l'agressivité et l'irritabilité dans quelques cas après TC (faible niveau de preuve). ...
- **R71** : La **medroxyprogesterone** (DEPOPROVERA®) a diminué dans certains cas **l'hypersexualité** de patients TC. ...  
Prescription dans le cadre de la réglementation (centres ressources régionaux).

# Amantadine et TC - **Actualités 2018**

- Giacino JT, 2012 : RDACP multicentrique (11 sites), 6 sem, 400 mg, Accélère la récupération après TC sévère, niv A (New England JM)
- Hammond FM 2014, RDACP, 76 TC – (38 – 38 cont.) niv A Amantadine >6 mois post TC, 28 j, 200mg /j, diminue irritabilité et agressivité.
- Hammond FM 2015, RDACP, 168 TC . niv A 7 sites, 82 traités /86 cont, Amantadine >6 mois post TC, 60j, 200mg /j, pas d'effet significatif sur irritabilité et agressivité, impression d'efficacité des cliniciens à J60...

# Amantadine et TC - **Actualités 2019**

- 1 cas d'hallucinations sous Amantadine en phase **initiale** à 400 mg / j – 2016
- L'Amantadine en soins intensifs (phase **initiale**) peut augmenter le risque d'agitation et la consommation d'opioïdes (fentanyl) Gramish JA 2017, rétrospectif, niv D
- **Hammond FM 2017** : reprise de l'étude multicentrique de 2015 RDACP, 86/82 cont., phase **chronique** (>6mois) 60j., 200 mg/j, pas d'effet significatif / irritabilité, effet sur l'agressivité, Niv ?

# Amantadine et TC - **Actualités 2018**

- Ghalaenovi H, 2018, RDACP, n = 40, niv B, GSC < 10 - amantadine 200 mg / j, phase **initiale**, 6 sem., pas d'effet sur les aspects cognitifs, éveil, mémoire, mortalité (Iran)
- GHATE PS, 2018, étude observationnelle, n = 50, niv D, (Inde) amantadine 200 mg / j, phase **chronique**, 4 sem, amélioration cog., épilepsie
- Hammond FM, 2018, RDACP, n = 119, (59/60) niv A, amantadine 200 mg / j, phase **chronique**, essai 60 j, pas d'effet significatif cognitifs....
- Des résultats à confirmer, parfois discordants...

# Interventions médicamenteuses

## Conseils pratiques

# Conseils d'utilisation des psychotropes après traumatisme crânien - Table 8

- **D'abord ne pas nuire** : replacer le symptôme à traiter dans une optique de récupération neuro, Proposer si possible une approche NON pharmaco. Eviter les neuroleptiques et les BZD, Préférer si possible un produit promoteur de la récupération neurologique.
- **Personnaliser la prescription** : identifier le symptôme (irritabilité, agressivité...) et un éventuel second objectif de traitement (migraines, HTA, tachycardie, stress, tremblement, anxiété, épilepsie, histoire psychiatrique....) et faire d'une pierre deux coups....

# Conseils d'utilisation des psychotropes après TC

- Choisir de préférence un produit habituellement bien toléré,
- Attention au **seuil épileptogène**, au **risque cardio vasculaire** et aux **interactions médicamenteuses**.
- démarrer à faible dose (**start low**),
- augmenter lentement et progressivement les doses (**go slow**),
- **réévaluer** régulièrement,
- rechercher la **dose minimale utile**
- **un seul produit à la fois** (monothérapie)

# Interventions médicamenteuses

## Retour d'expérience

# Propranolol : retour d'expérience

- **Carbamazépine vs Propranolol (agressivité)**
- « ... le propranolol semble mieux me convenir , il est au moins tout aussi efficace, et entraîne moins de fatigue que le TEGRETOL: Il m'apporte un équilibre comportemental supérieur en journée et plus constant que le Tegretol semble t'il ... Ma compagne me trouve beaucoup mieux, sans qu' il n'y ai eu de rechute après avoir débuté le « switch » et notre relation s'est nettement améliorée. »

# Propranolol : retour d'expérience

- **Valproate vs Propranolol (irritabilité)**
- Plainte sous Valproate de tremblements, mise sous propranolol
- « ... petit message comme prévu pour vous informer que Frédéric est très heureux de son nouveau traitement. Beaucoup plus calme et surtout, plus aucun tremblement du bras il est aux anges. »

# Divers retour d'expérience

- **Amantadine**: un effet cognitif apparent au début, épuisement ensuite, de réels effets en phase d'éveil
- **Buspirone** : déception +++ (anxiété)
- Beaucoup de **remplacement levetiracetam** pour un anti épileptique régulateur de l'humeur pour des patients agressifs ou irritables
- Constat : plus de **propranolol** à l'entrée ?
- **Partenariat avec le médecin psychiatre** ++  
(choix du produit, dose, suivi...)

# Remerciements : Sofmer

- Groupe de Pilotage
  - Pr Mathé
  - Dr Dumond
  - Maître Guillermou
  - Pr Mazaux
  - Monsieur Onillon
  - Pr Pradat-Diehl
- Chargés de mission HAS
  - Dr Dhenain
  - Dr Blanchard chargé de projet.
  - Madame Blondet
- Chargés de projet
  - Dr Stéfan
  - Dr Plantier
  - Dr Wiart
  - Dr Hamonet
- Soutien
  - France Traumatisme Crânien

- Groupe de travail

- Madame Arnould
- Madame Aubert
- Dr Beis
- Monsieur Blais
- Madame Cazals
- Dr Destailats
- Dr Durand
- Dr Fayol
- Dr Fieyre
- Monsieur Jagot
- Dr Lermuzeaux
- Monsieur Lucas
- Dr Malauzat
- Madame Montrobert
- Maître Preziosi
- Madame Prouteau
- Pr Richard
- Dr Tell Laurence

## Groupe de lecture

- Pr PHILIPPE
- Dr ATLANI
- Pr AZOUVI
- Dr BAYEN
- Monsieur BELIO
- Maître BOMETON
- Madame BONNYAUD
- Maître CECCALDI
- Madame CHAIGNON
- Dr CHEVRILLON
- Monsieur CHOPINAUD
- Madame CROISIAUX
- Dr DEBELLEIX,
- Madame DHERBEY
- Monsieur HINGRAY
- Dr JOCKIC
- Madame JOYEUX
- Dr JALOUX
- Pr LE GALL
- Madame MADINIER
- Madame MARQUET,
- Pr MONTREUIL
- Dr Hélène OPPENHEIM-GLUCKMAN
- Madame PERUSSEL,
- Dr POLLEZ
- Monsieur RAFFARD
- Dr REMY
- Dr ROUSSEAU
- Madame ROUSSENAC,
- Dr SAOUT
- Pr TRUELLE,
- Pr ZERBIB

