

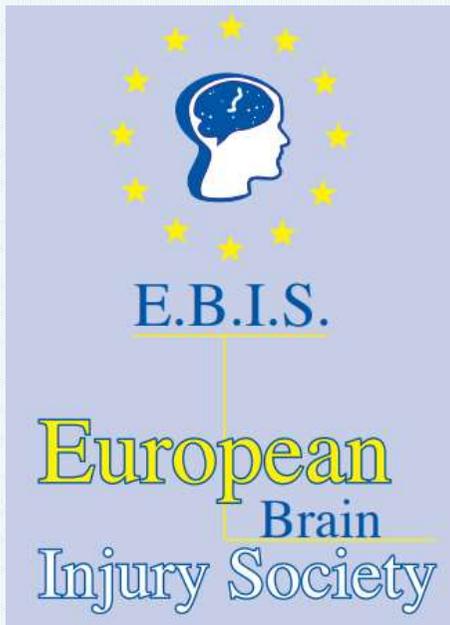


UNAFTC

Union Nationale des Associations
et Familles de Traumatés Crâniens
et Cérébrolésés

Journée d'étude EBIS 2023

***Facteurs apaisants,
Facteurs déclenchants,
Le bon usage du médicament.***



Dr D PLANTIER
Hospices Civils de Lyon
Hôpital Renée Sabran
Giens - Var

david.plantier@chu-lyon.fr

E DELANDE – B MANDY

Bruxelles XXI-IX-MMXXIII



Hospices Civils de Lyon



UNAFTC

Union Nationale des Associations
et Familles de Traumatismés Crâniens
et Cérébralisés



Société Française de Médecine
Physique et de Réadaptation

Journée d'étude 2019

Prise en charge médicamenteuse Actualisation des recommandations de bonne pratique Françaises



E.B.I.S.

European
Brain
Injury Society

Dr D PLANTIER

Hospices Civils de Lyon

Hôpital Renée Sabran

Giens - Var

david.plantier@chu-lyon.fr

Bruxelles IXX IX MMIXX

Introduction, rappels

- synthèse de l'état de l'art
- **recommandations de bonne pratique (RBP) 2013**: site www.has-sante.fr
- **Recherche documentaire** : de 1990 à 2012, **par médicaments**.
- Actualisation au 01/08/2023 **par symptômes**, base Medline.

Interventions médicamenteuses 2023

Par symptômes post traumatiques

Irritabilité, agressivité, violence

Dépression – Manie - TOC

Apathie, manque d'initiative

Anosognosie

le mot du pharmacien

Conclusions

Le bon usage du médicament

**Agitation, Irritabilité,
agressivité, violence après
lésion cérébrale acquise.**

Le bon usage du médicament

Pharmacological interventions for agitated behaviours in patients with traumatic brain injury: a systematic review, BMJ Open **2019**, Williamson D, Frenette AJ et al, Canada, **Pharmaciens**,

Pharmacological Treatment of Agitation and/or Aggression in Patients With Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of Reviews, Rahmani E et al, **2021**, Caroline du Nord, **Psychiatres**,

Peu de nouveau..... ? Quelques pistes....

Le bon usage du médicament : Apaisants

Effet apaisant potentiel : Propranolol, méthylphénidate, acide valproïque et Olanzapine.

Propranolol : effet sur l'intensité pas sur la fréquence, réduction des mesures de contention. Dès la phase aigue.

40 à 80 mg – plus rarement 120 mg / jour

Pindolol

ABIKUS : guideline canadien, (Acquired Brain Injury Knowledge Uptake Strategy) recommande les bêta bloquants en accord avec la SOFMER,⁷

Les médicaments : +/- apaisants

NL : risque d'allonger la durée de l'amnésie post traumatique, diminution de la récupération motrice et cognitive (Halopéridol, risperidone),

Usage encore trop fréquent des NL...

Olanzapine : le plus d'études après TCC, n'interfererait pas avec la récupération, moins de propriété antagoniste D2 (\neq Risperidone \neq halopéridol)

Aripiprazole, Quetiapine : quelques cas rapportés

Le bon usage du médicament : +/- apaisant

Benzodiazépines : éviter (sédative, addictive, amnésiante.... Oxazépam ?

Amantadine : le plus étudié après TCC, résultats mixtes, risque d'augmentation de l'agitation en phase initiale (en unité de soins continus / fortes doses),

R65 : amitriptyline, Aucune étude comparative, rien de nouveau,

Enfant : pas d'étude

Le bon usage du médicament : apaisant

Méthylphénidate : en phase chronique

Une étude ancienne **1993**

Randomisée simple aveugle contre placebo

38 sujets divisés en 2 groupes

Efficacité contre irritabilité et violence

Amélioration de la mémoire (pas de l'attention)

- **Effect of methylphenidate on brain injury-related anger - [G F Mooney](#) – 1993,**

Le bon usage du médicament : facteurs +/-

Méthylphénidate : en phase chronique

Profil d'effets indésirable :

Très fréquent : insomnie, nervosité, céphalées,

Fréquent : labilité émotionnelle, agressivité, agitation, anxiété, dépression, irritabilité, comportement anormal, troubles du sommeil, attaque de panique, stress... arythmie

A manier avec précautions +++++, faibles doses

Le bon usage du médicament : apaisant

Valproate, acide valproïque, carbamazépine :
niveaux de preuve limités

Acide valproïque:

en cas d'absolue nécessité chez l'adolescente et la femme en âge de procréer (tératogène),

- Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes : neurologue, pédiatre ou psychiatre
Renouvellement non restreint.
- recueil de l'accord de soins de la patiente

Le bon usage du médicament : facteurs -

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

août 2023

Information de l'ANSM



Information destinée aux pharmaciens (ville et hôpital), neurologues, neuropédiatres, pédiatres, médecins généralistes, psychiatres, gynécologues, gynéco-obstétriciens et sages femmes

VALPROATE ET DÉRIVÉS :
RISQUE POTENTIEL DE TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX CHEZ
LES ENFANTS DONT LE PÈRE A ÉTÉ TRAITÉ DANS LES 3 MOIS QUI
PRÉCÈDENT LA CONCEPTION.

Le bon usage du médicament : facteurs -

R61, Levetiracetam: doit être évité après traumatisme crânien en raison de troubles du comportement et de l'humeur fréquemment induits.

Aucune mention revues 2019 et 2021,

Méta-analyse 2022 : pas de réduction significative de l'incidence des crises en prophylaxie après TCC (...contrairement aux crises post neurochirurgicales)

Levetiracetam for Seizure Prophylaxis in Neurocritical Care: A Systematic Review and Meta-analysis - Taolin Fang et al. neurocrit care

Le bon usage du médicament : facteurs -

Les IRS sont absents des dernières revues de la littérature dans le traitement de l'agitation, irritabilité.

RBP 2013 : usage pour leur aspect anxiolytique après 2 à 3 semaines

Le bon usage du médicament

Dépression - Manie
Post – traumatique
TOC

Treatment of Depression After TBI: A Systematic Review Focused on Pharmacological and Neuromodulatory Interventions -

B R Narapareddy **2020** **APAISANT**

- Résultats contradictoires
- **Sertraline** : le plus haut niveau de preuve
- Stimulation magnétique trans crânienne
- TOC : antidépresseur (sertraline)

Dépression post traumatique : Retex

- **Sertraline** : débuter à doses faibles (25 mg) augmentation très progressive
- Attention au seuil épileptogène
- Dose faibles à moyenne
- Attention à la récurrence après arrêt (plus de 50%)

Dépression post traumatique : VIDAL

- **Sertraline**: effets secondaire très fréquents:
- Vertiges 11%
- Maux de tête : 13%
- Insomnie :19% - Somnolence : 21%
- Fréquents : dépersonnalisation, anxiété, agitation, nervosité, ...
- Peu fréquents : Hallucinations, agressivité, humeur euphorique, apathie, pensées anormales...

Mania Following Traumatic Brain Injury: A Systematic Review [Anna D Li¹](#), et al. **2023**

- Revue de 1980 à 2021
- Peu fréquent après TCC
- Valproate
- Antipsychotique de 2ème génération comme olanzapine ou quetiapine

- Manie induite par un antidépresseur ?

Le bon usage du médicament

**Apathie,
manque d'initiative,**

Psychopharmacology of traumatic brain injury

Ginger Polich 2019

- Très peu d'études
- Efficacité possible des produits **dopaminergiques** comme le methylphenidate amantadine, bromocriptine ou produits **sérotonergiques** comme fluvoxamine (Floxifral) et fluoxetine.

Le bon usage du médicament

Réflexions...

Predictors of Agitated Behavior During Inpatient Rehabilitation for Traumatic Brain Injury Jennifer Bogner, 2015 – **Déclenchant ?**

2130 TCC, 555 agités, 10 centres différents

Agitation plus sévère : anticonvulsivants
antagonistes des canaux sodiques (PHE),
Antipsychotiques de 2^{ème} génération, des
anxiolytiques/hypnotiques à base d'acide
gamma-aminobutyrique-A (BZD)

Predictors of Agitated Behavior During Inpatient Rehabilitation for Traumatic Brain Injury Jennifer Bogner, 2015 – **Apaisant ?**

Agitation moins sévère : antiasthmatiques (moins de stress respiratoire) , statines (neuroprotecteur ?) , et agonistes stimulants norepinephrine-dopamine-5 hydroxytryptamine (serotonine) - (méthylphénidate, amantadine, modafinil...).

Favoriser la cognition diminuerait l'agitation
Diminuer la cognition favorise l'agitation

Le bon usage du médicament

Interactions médicamenteuses Le mot du Pharmacien

Bon usage / Mésusage

- Dextrométhorphane : hallucinations à des doses supratherapeutiques
- Syndrome sérotoninergique si prescrit avec IRS.... Effet de seuil



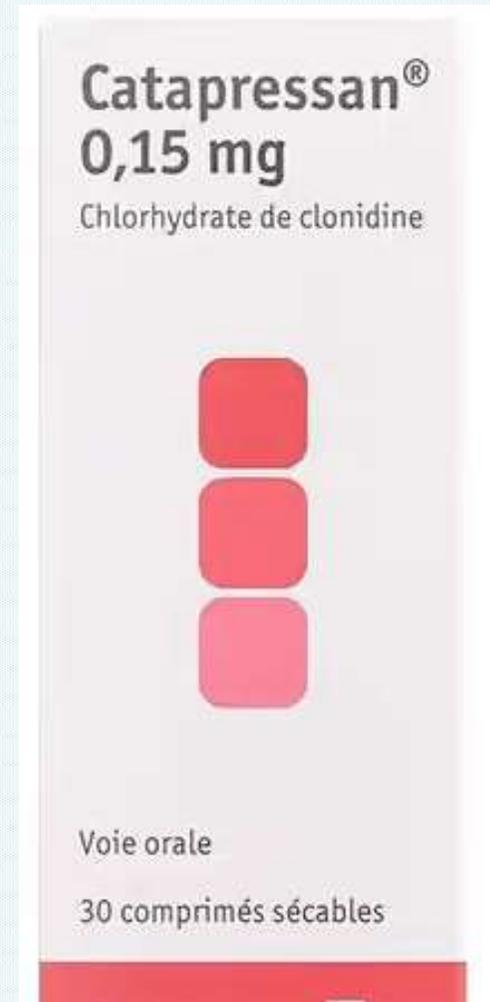
Syndrome sérotoninergique

une triade de symptômes,

- Confusion mentale, délire, agitation,
- Dysautonomie : tachycardie, hypertension artérielle, hypersudation, diarrhée, hyperthermie, vomissements...
- anomalies neuromusculaires : tremblements, frissons, hyperréflexie, spasmes
- Potentiellement mortel
- Surdosage en sérotonine
- **Attention aux Interactions médicamenteuses.**

Bon usage / Mésusage

- clonidine (anti hypertenseur anti adrénergique central) :
agitation si arrêt brutal
- Dépression, trouble du sommeil...
- **Ne pas associer au méthylphénidate** (EI graves jusqu'au décès)



Bon usage / Mésusage

- Prednisone, prednisolone (anti inflammatoire stéroïdien)
- **Euphorie, excitation, insomnie** (fréquent)
- Rare : accès d'allure maniaque, état confusionnel ou confusonirique...



Tramadol in traumatic brain injury: Should we continue to use it?

S Mahmood et al. 2015 J Anest Clin Pharmaco

- Etude rétrospective observationnelle
- 396 TCC sévères
- 2 groupes : AVEC / SANS tramadol
- **Les patients sous tramadol sont plus agités** que ceux de l'autre groupe et sont décanulés plus tard

Effet sérotoninergique, intolérance au Tramadol

La Prise d'alcool : facteur déclenchant

- Alcool : désinhibition et augmentation des effets sédatifs, perte de contrôle
- Toxicité directe pour le cerveau
- Risque épileptique après TCC
- **prises multiples en solution buvable ?**



Le mot du Pharmacien...

La bonne forme galénique :

Comprimé écrasable ?, forme buvable, oro dispersible, adaptée aux conditions de **déglutition** (bon usage)

Chronopharmacologie :

le meilleur moment pour prendre un produit

Le mot du Pharmacien...

Oubli de prise:

Selon demi vie, **la moitié de l'intervalle entre 2 prises**

Exemple : une prise matin, une autre le soir (12 H) : prise dans les 6 H

Si vomissement : reprendre le produit si vomissement **30 minutes** après la prise

Quel médicament pour l'

Anosognosie

Anosognosie : l'histoire de Mme M

- 29/10/2020 : chute de 4 m du haut
- Glasgow initial à 7, intubée sur place
- Multiples fractures faciales, du crânes lourd dégât cérébral bi frontal, bi temporal,
- Coma 10 jours
- Réanimation puis neurochirurgie.

Anosognosie : Mme M accident 29/10/20

- agitée le 10/11, contention en neurochirurgie.
- Le 12/11 : trop agitée pour subir un scanner cérébral de contrôle.
- Attendue le 16/11 en MPR (J18)
- Fugue le matin même du CH envoyeur, retrouvée à son domicile.
- Le service envoyeur : « on l'a retrouvée, une ambulance la ramène chez vous » ... !

Anosognosie : Mme M accident 29/10/20

- Arrivée : Mme M est en phase d'amnésie post-traumatique, désorientée, logorrhéique, anosognosie +++,
- aucune conscience d'avoir eu un accident grave, ni de ses troubles (mémoire, langage, comportement....)
- raisonnement de base en place, « calme »
- « Docteur je ne souhaite pas rester hospitalisée, je souhaite rentrer chez moi »

Anosognosie : Mme M accident 29/10/20

- Absence de contre indication neuro-chirurgicale à son retour
- Entourage familial (compagnon) informé, compréhensif et volontaire : Rapport bénéfique / risque, mise en danger ?

Hospitalisation sans consentement ?

Eviter une escalade thérapeutique inutile et contre productive

- retour à domicile avec suivi rapproché,

Anosognosie : Mme M accident 29/10/20

16/11/2020 à son arrivée (et départ)

- lévétiracétam 500 comprimés, matin et soir.
- Bisoprolol 1,25 mg, 1 comprimé le matin
- loxapine, solution buvable 20 gouttes uniquement si agitation et comportement non gérable

- 15/04/21 : Olanzapine 5 mg, un comprimé le matin
- Fin 2021 : stop KEPPRA (un an après)
- Début 2022 : stop Olanzapine

Pas de médicament : LA MAISON !

Le plus puissant facteur apaisant ?
Facteur réducteur d'APT ?



Anosognosie, bibliographie

- atteintes hémisphérique droite ou cortex de la ligne médiane, lobes frontaux
- Jusqu' à 66% des TCC sévères
- atteinte des fonctions executives
- Mauvais pronostic de récupération
- Facteurs individuels et culturels
- **Aucune recommandation ne peut être formulée concernant les approches thérapeutiques ...**

Interventions médicamenteuses 2023

Conclusions

Neurotransmitter changes after traumatic brain injury: an update for new treatment strategies

Jennifer L. McGuire 2018

Diminution du signal glutamate

Diminution du tonus gabaergique

Diminution libération acétyl choline

Diminution turn over de la norépinéphrine

Diminution de la libération et de la recapture de dopamine

Diminution de la régulation des récepteurs et des transporteurs de la sérotonine

Trouver la bonne voie.... Elle n'est pas unique

Conclusions

- Nos RBP sont toujours d'actualités et offrent des **conseils de prescriptions** (non retrouvés dans les revues actuelles)
- Les médicaments : des facteurs apaisants ou déclenchants
- D'abord ne pas nuire
- Personnaliser la prescription
- Privilégier les produits bien supportés
- **Start low go slow – just enough**
- Toujours penser à la **récupération** neurologique.

