

Prescription des antipsychotiques chez la personne âgée

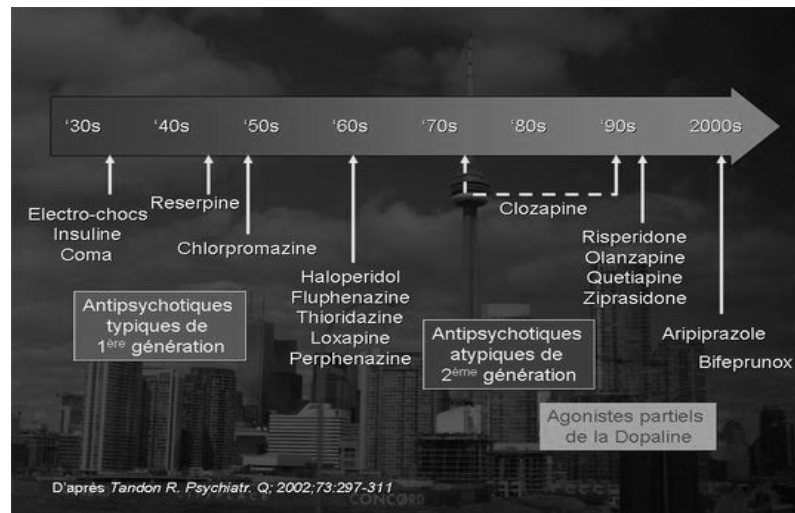
Marie- Pierre Pancrazi

*Service gérontopsychiatrie et pôle ambulatoire
HPGM
Ballainvilliers (91)*

Définition

Le terme d'antipsychotique est
de plus en plus utilisé
comme synonyme de neuroleptique

Principales molécules



Caractéristiques communes

- **Cible thérapeutique:** réduction des symptômes psychotiques
- **Indication principale :** *schizophrénie et autres troubles psychotiques aigus ou chroniques.*
- **Autres indications**
 - Certains produits sédatifs ont l'AMM pour *traitement de courte durée de symptômes anxieux associés à des troubles non psychotiques, tels états dépressifs sévères.*
 - D'autres pour *traitement des états maniaques et/ou la prévention des récives dans le trouble bipolaire.*
 - TICS , Gilles de la Tourette ..

Antipsychotiques et sujet âgé

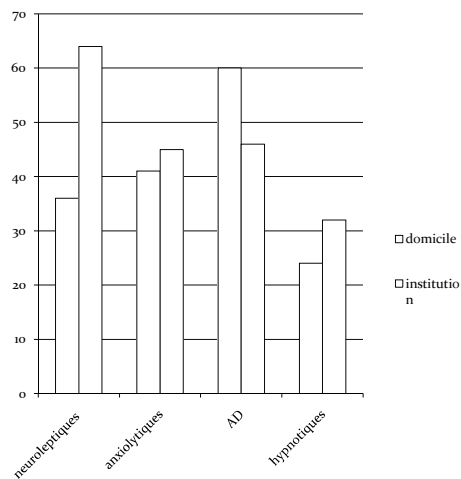
- Données de la littérature: trop de subjectivité dans la pratique actuelle, mésusage?
- Manque d'études contrôlées
- Hétérogénéité des situations rencontrées
- Déficit d'évaluation de l'impact cognitif surtout chez le sujet détérioré
- Prescription remise en cause récemment, voire « diabolisée », laissant les praticiens démunis face à une symptomatologie souvent complexe à prendre en charge

Modalités habituelles de prescription

- Utilisation faibles doses
- Durée excessive du traitement
- Extension d'utilisation (confort aidants ou soignants)

- Lovheim H, et al Relationship between antipsychotic drug use and behavioral and psychological symptoms of dementia in old people with cognitive impairment living in geriatric care *Int Psychogeriatr.* 2006

- - Alanen HM, et al Use of antipsychotics among nonagenarian residents in long-term institutional care in Finland. *Age Ageing.* 2006



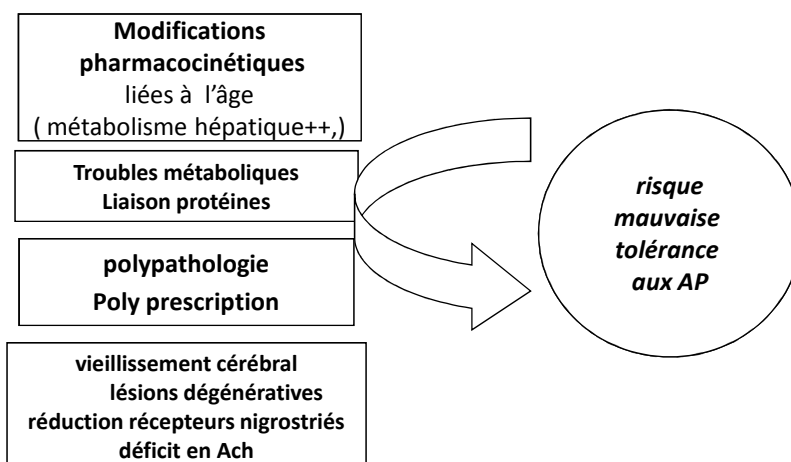
Enquête URCAM 9 régions
2000/2001

SA

Etats délirants du SA à l'exclusion des confusions

- Démences (++ Alzheimer)
 - États dépressifs majeurs
 - Troubles bipolaires
 - Délires non schizophréniques (paranoïa)
 - Schizophrénies
 - Troubles schizo -affectifs
- *D'après Webster et al : enquête sur 1700 patients admis en Gériatopsychiatrie Am J Psychiatrie 1998*

Pharmacologie et vieillissement



Les neuroleptiques conventionnels

- Ou antipsychotiques de 1^{ère} génération
- découverts dans les années cinquante
- Largactil[®], Haldol[®], Piportil[®], Fluanxol[®], etc.

**Affinité pour les récepteurs
dopaminergiques centraux**

Arguments contre l'emploi des NL conventionnels chez le SA

Symptômes extrapyramidaux

• SA particulièrement sensibles aux effets secondaires

- Effets anticholinergiques
- Toxicité cognitive
- Sédation, ralentissement psychomoteur
- Hypotension orthostatique, tachycardie
- hyperglycémies
- Chutes, fracture de hanche
- Interaction médicamenteuse

• Efficacité modeste dans les SCPD

- Méta-analyse de Schneider (J Am Geriatr Society 1990) :
- 33 études, NLc chez 252 sujets âgés déments,
- 3 à 8 semaines-> amélioration faible + 18 % vs Placebo
- Balance bénéfique /risque peu favorable
- résultats confirmés par 4 autres études
- nécessité de posologies élevées

**Attention diagnostic
car CI
démence à corps de Lewy
(récepteurs D₂)**

Halopéridol versus neuroleptiques atypiques dans SCPD

- 2 méta-analyses de la Cochrane library:
 - Faible efficacité sur agressivité, aucune sur agitation
 - Effets secondaires des neuroleptiques classiques

Lonergan et al. Cochrane data base, 2004

Ballard et al. Cochrane data base, 2006

Arguments contre l'utilisation des NL conventionnels

symptômes extrapyramidaux : > 67% des cas
(Caligiuri, *Drugs and Aging* 2000)

risque plus élevé avec NL incisifs (Haloperidol) qu'avec NL sédatifs (Chlorpromazine)

augmente avec dose, présence de maladie neuro-dégénérative, si sévérité atteinte cognitive (Saltz, *Jama*, 91)

- **Parkinsonisme** : 40 % des PA traitées par NLc
- **Akathisie** : ne pas confondre avec agitation !
- **Dystonie** : rare chez PA
- **Dyskinésies tardives** :

- 3 à 5 fois plus rapidement que chez jeunes (Woerner, *Am J Psychiatry*, 98)
- 26% après 1an, 52% à 2ans, 60% après 3ans (Jeste, *Arch Gen Psychiatry*, 95)
- risque élevé même après courte exposition (Jeste, *Am J Psychiatry*, 99)
- plus sévère et tendance à persister à l'arrêt

Arguments contre l'utilisation des NL conventionnels

Effets anticholinergiques :

- centraux : :confusion

déclin cognitif plus rapide lors de traitements prolongés par NLc (McShane, 97)

- périphériques :

- sécheresse de bouche
- constipation
- troubles visuels
- troubles urinaires

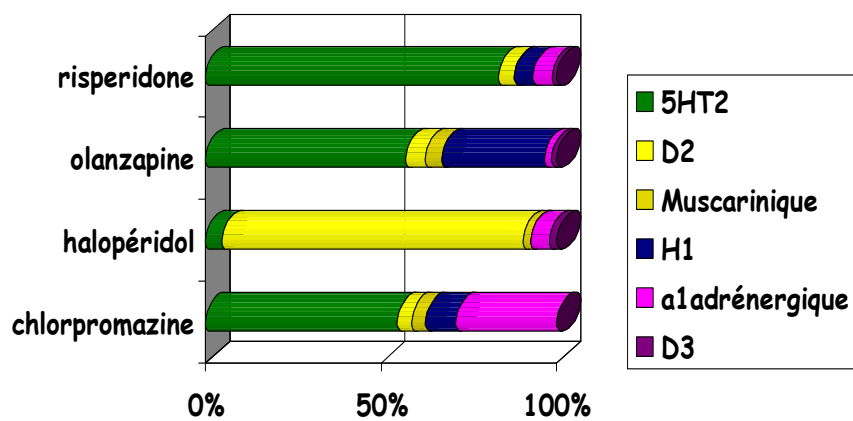
Intérêt des neuroleptiques atypiques ou antipsychotiques de 2^{ème} génération

- De commercialisation plus récente,
- Schématiquement profil d'effets secondaires différent:
 - moins d'effets II neurologiques et psychiques mais plus d'effets II métaboliques
 - pour efficacité comparable ou supérieure à celle des produits plus anciens , notamment sur symptômes négatifs
 - Utiles dans les psychoses résistantes
 - Améliorent le fonctionnement cognitif
 - Améliorent l'humeur dépressive, diminuent le risque suicidaire
 - Meilleur fonctionnement socioprofessionnel
 - Favorisent observance et réduisent nb de rechutes
 - Amélioration de la qualité de vie globale
- Produits commercialisés en France : Solian[®], Risperdal[®], Zyprexa[®], Abilify[®], Leponex[®]

Limites

- Geddes 2000:
 - Efficacité des AP serait comparable à celle de l'halopéridol (<12 mg)
 - Tolérance comparable (sauf syndrome extrapyramidal)
- Davis 2003 (Lancet):
 - Certains AP sont plus efficaces que NL (clozapine)
 - Les AP ne constituent pas un groupe homogène

Affinités des AP pour les récepteurs



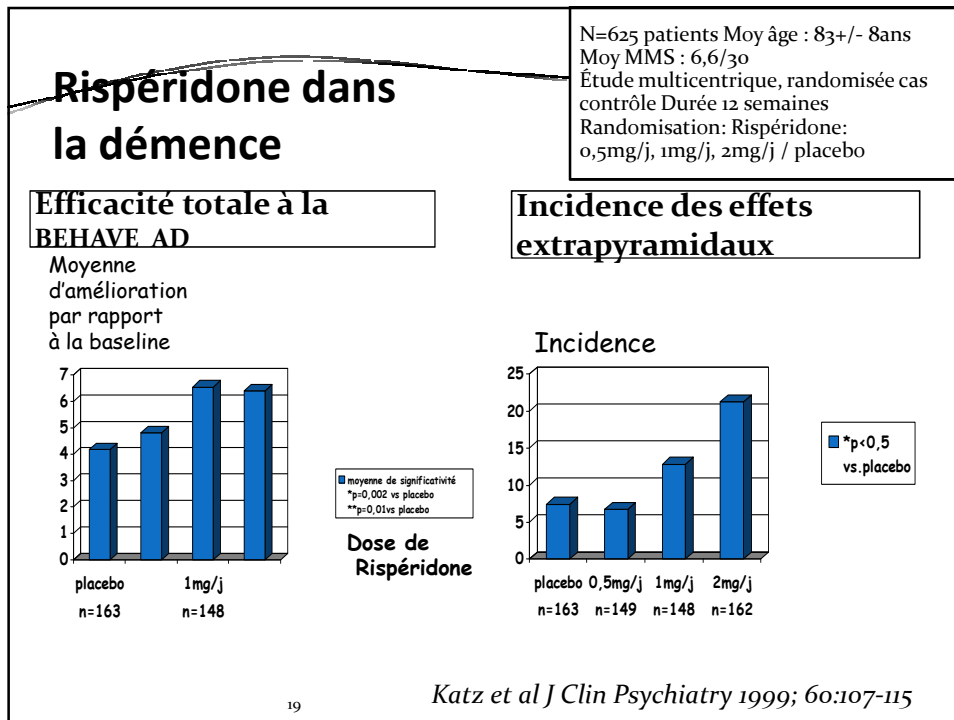
Principaux effets indésirables des NL

	Dys-kinésies aiguës	Syndrome parkinsonien	Akathisie	Dyskinésies tardives	Epilepsie	Prise de poids	Dyslipidémies	Hyperglycémie	Hyperprolactinémie	Effets anticholinergiques	Allongement du QT
Amisulpride	0	0	0	0	+	++	0	0	+++	0	0
Aripiprazole	0	0	++	0	+	0	0	0	0	0	0
Chlorpromazine	+	+	+	+	+	+	++	+	0	+++	+
Clozapine	0	0	0	0	+++	+++	+++	+++	0	+++	+
Halopéridol	+++	+++	++	+++	+	+	0	0	+++	0	+
Olanzapine	0	0	0	0	+	+++	+++	+++	0	+	0
Quétiapine	0	0	0	0	0	++	+	++	0	0	0
Risperidone	+	+	++	0	+	+	0	0	++	0	+
Sertindole	0	0	+	0	+	+	0	0	0	0	+
Ziprasidone	0	0	+	0	+	0	0	0	+	0	++

(d'après Franck et Thibaut, EMC 2005)

Le plus étudié chez SA : Risperdal

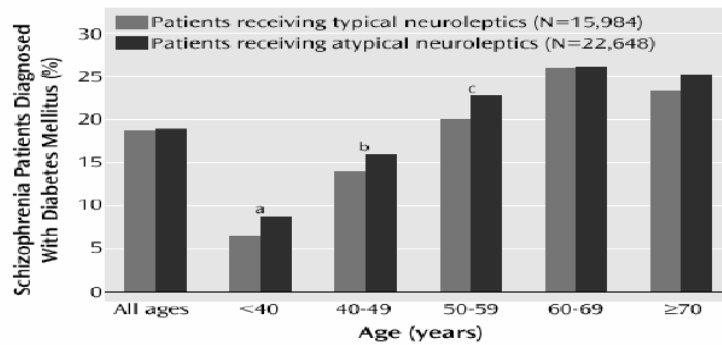
- Première ligne chez psychotique âgé : 1,25 à 3,5 mg/j garder au long cours dose minimale efficace
- Deuxième ligne dans troubles bipolaires
- Dans SCPD :
 - effets positifs sur les signes psychotiques, l'agitation et l'agressivité de la MA (Tariot 2004)
 - posologie initiale : 0,25 mg 2 fois par jour, ajustement par paliers de 0,25 mg par semaine
 - posologie optimale = 1 mg/j, ne pas dépasser 2 mg/j



Olanzapine chez le SA

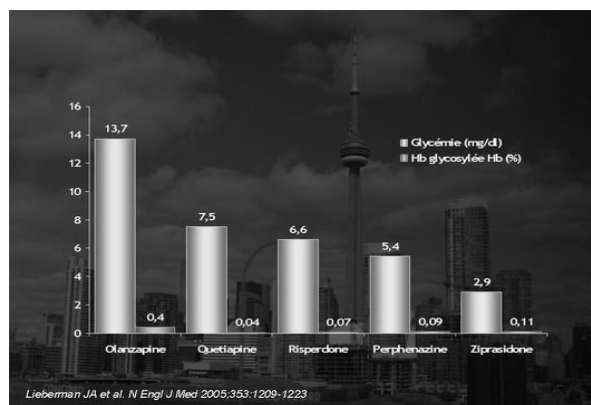
- Indiqué en seconde ligne dans Psychoses 7,5 à 15mg /j,
- 2ème ligne dans pathologie bipolaire (normo thymique évite rechute ++dépressive)
- dans SCPD efficace aux doses de 5mg à 10mg mais pas à 15mg (Street et al 2007)
 - Amélioration significative agitation, délire , hallucinations chez DTA
- Peu de SEP, mais effet Ache , somnolence et troubles de la démarche , effet cognitif négatif (Tariot 2004)
- Éviter si diabète, dyslipidémie , ATCD CV

Risque de diabète, âge et schizophrénie



^a $\chi^2=7.24$, $df=1$, $p<0.07$.
^b $\chi^2=9.81$, $df=1$, $p=0.002$.
^c $\chi^2=8.53$, $df=1$, $p=0.003$.

Risque de diabète selon le produit



Clozapine : Leponex

- Indic:
 - Schizophrénies résistantes ,
 - seul à avoir AMM dans Maladie de Parkinson (DP ou DCL)
- 100 à max 400 mg /j
- Eviter si I Card et QT long ou dyslipidémie
- Effet Ache
- risques hématologiques > chez SA
 - Surveillance hémato (carnet de surveillance)
 - Éviter + CBZ

Atypiques et démence

- Fréquence des idées délirantes, hallucinations, troubles perceptifs dans toutes les démences + conséquences comportementales du délire
- **Utiles dans le Trt des signes psychotiques avec TC associés**
 - Tariot 2004 « Efficacy of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia » . Revue de la littérature : risperidone, quetiapine, olanzapine, aripiprazole
 - Conclusion: les atypiques sont efficaces dans le traitement de l'agitation de la démence
- Pas d'impact cognitif : Livingston et al 2007

ETUDE CATIE *Clinical Antipsychotic Trial of Intervention effectiveness NIMH Lieberman et al 2005*

- Patients ambulatoires
- 45 sites, 421 sujets
- 3 antipsychotiques /vs placebo
- Score NPI total : Zyprexa > Risperdal
- Résultats :
 - CGIc améliorée et composante psychotique avec Risperdal
 - Composante hostilité –suspicion améliorée sous Zyprexa et Risperdal
 - Mais avantages contrebalancés par effets indésirables à 12 semaines

Alerte chez SA déments

- FDA avril 2005 **Alerte sur les risques de décès / groupe placebo: risque 1,6 à 1,7 (4,5% /2,6%)**
 - Mais problème de méthodologie :dans les études beaucoup de patients sont au stade sévère de la maladie
 - Efficacité: 20% > au placebo
 - Concl => Efficaces mais dernier recours
- **Incidence des AVC avec Olanzapine et Risperidone**
 - Méta-analyse: Schneider et al JAMA 2005; Schneider et al Am J Geriatr Psych 2006
 - 15 essais, 10-12 semaines suivi
 - augmentation significative de la morbi mortalité: 3,5 fois plus d'AVC et 2 fois plus de décès chez dément avec ATCD AVC

Controverse sur risque d'AVC chez le dément

- Gill 2005 « *Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study* » :
 - Sur 32 710 déments de plus de 65 ans : 17845 sous atypique/14 865 sous NL classique
 - Concl: Le risque d'AVC est le même dans les deux populations
- Herrmann 2004 « *Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents* » (étude rétrospective) :
 - Patients sous NLclassiques : n=1015/ Patients sous risperidone : n= 6 964/ Patients sous olanzapine : n=3421
 - Concl: Olanzapine et rispéridone ne sont pas associés à un risque statistiquement significatif d'AVC comparé à l'usage des neuroleptiques classiques.

27

Controverse sur risque mortalité chez SA déments

- Nasrallah 2004 *Am J Geriatr Psychiatry*
 - Mortalité sur 2 ans des patients de plus de 65 ans recevant haloperidol (n=299) vs un atypique: olanzapine ou risperidone (n=1254)
 - 64 décès dans groupe halopéridol (21,4%) vs 61 dans groupe atypiques (4,75%)
- Wang 2005 *NEJM Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. N Engl J Med. 2005 Dec 1;353(22):2335-41.*
 - risque comparable entre classique et atypique,
 - un atypique ne devrait pas remplacer un classique suite à l'alerte FDA
- Trifiro 2006 *Pharmaco epidemiol Drug Safety*
 - Même recommandation pour les NL classiques

28

Bullock 2005 Treatment of behavioural and psychiatric symptoms in dementia: implications of recent safety warnings

- Prescription après réflexion sur bénéfice/risque +++
- Les Antipsychotiques doivent être réservés dans la démence:
 - Soit aux épisodes aigus pour quelques heures ou au plus quelques jours
 - soit aux SCPD chroniques, sévères lorsque le patient est un danger pour lui-même ou les autres.
 - Dans ce cas =>évaluer les facteurs de risques cérébro vasculaires et CV et surveiller ++ le patient pendant toute le durée du traitement
- Privilégier les anticholinestérasiques sont des traitements de première intention dans la démence et ils ont un impact ++ sur les troubles du comportement

29

Autres produits

- **Tiapride (Tiapridal)**
 - à doses faibles efficace sur les états d'agitation des déments et bien toléré sauf SEP , demi vie 3h, pas de métabolite actif, pas connu aux USA, 100 à 300 mg
- **Amisulpride (Solian)** peu d'études :
 - une étude vs risperidone chez schizophrènes âgés efficacité notamment sur signes négatifs et bonne tolérance à 50 à 200 mg/j
- **Aripiprazole (Abilify) 3ème génération :**
 - agoniste partiel D2 et 5HT1A efficacité sur délire et hallucinations des patients déments à dose de 10mg/j avec bonne tolérance pas de SEP ni Ache (*Mintzer et al 2007, Streim et al 2008*)

30

**Alexopoulos et al 2004: The expert Consensus Guideline :
Using Antipsychotic Agents in Older Patients**

AP indiqués dans

- Schizophrénie
- Manie avec symptômes psychotiques
- Démence avec agitation dans un contexte délirant
- Dépression majeure avec symptômes psychotiques
- Troubles délirants (schizophrénie tardive)

AP parfois indiqués dans:

- Manie sans troubles psychotiques
- Confusion
- Démence avec agitation sans délire
- Dépression agitée sans trouble psychotique
- Dépression majeure anxieuse sans troubles psychotiques

31

(suite) Les antipsychotiques ne sont pas indiqués dans:

- Les nausées et les vomissements
- L'irritabilité et l'hostilité en l'absence d'un trouble psychiatrique majeur
- Les autres formes de dépression
- Les troubles paniques
- Les douleurs de type neurologique
- Les troubles anxieux généralisés
- L'hypochondrie
- La labilité émotionnelle
- L'insomnie et les troubles du sommeil

32

Avant de prescrire

- Quel est le problème ciblé? Quel syndrome ?
- Un médicament est il nécessaire? Quel impact du délire?
- Existe-t-il des solutions non pharmacologiques?
- Cette dose est elle la plus faible possible?
- L'arrêt du médicament serait- il plus utile?
- Le médicament est il associé à des effets indésirables chez la PA?

Cas cliniques

Quelle hypothèses de diagnostic ?

Quelle CAT?

Vignette n°1 Mme A 77 ans a peur d'être jetée dans un cul de basse fosse

- Prostrée dans son lit, geignant
- Elle dit avoir loupé son procès où elle allait être jetée dans une fosse et brûlée à la chaux
- Elle ne veut plus se nourrir, des voleurs lui ont volé sa glotte
- Elle n'a pas le droit d'être soignée car elle a perdu sa carte vitale
- Elle veut mourir mais s'accroche à nous terrifiée
« Aidez moi je vous en supplie »

Vignette 2 Mme B se laisse mourir

- Elle a été sauvée par les pompiers dans sa tour de 18 étages où elle vit seule depuis que sa mère est décédée
- Elle ne s'alimentait plus depuis plusieurs jours
- Elle n'avait plus de téléphone car elle n'avait pas payé la facture et puis « quand il sonne il me déclenche des douleurs dans le ventre »
- Elle ne sortait plus de chez elle car « sa voisine lui a jeté un mauvais sort une fois qu'elle était venue chez elle »
- Le voisin un grand gaillard « étranger » « lui avait trafiqué sa TV et depuis elle était malade »
- Dans le passé elle avait déjà été ennuyée par les voisins

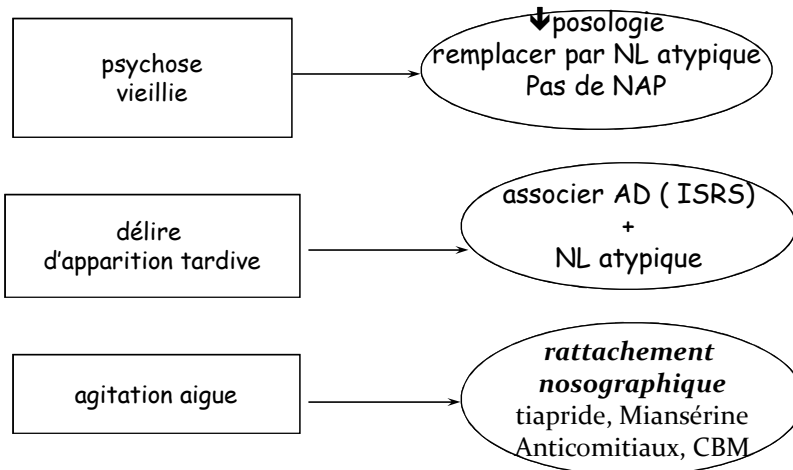
Vignette n° 3 Mr F veut être reconnu

- Mr F. est en unité Alzheimer depuis maintenant 2 mois. Il s'agit d'un ancien chef d'entreprise, atteint de MA stade modérément sévère, placé car il son épouse est épuisée par ses hallucinations.
- Il tente de s'enfuir dès que possible et bloque l'accès de la porte aux visiteurs
- Il se plaint de gonalgies
- Ces troubles prédominent en fin de journée quand les visiteurs s'en vont
- Depuis quelque jours il crie également lorsque les aides soignantes tentent de changer Mme B qu'il a pris sous son aile protectrice : « *On veut la prostituer j'empêcherais ça!* »

Vignette 4 Mme P erre la nuit

- Elle vit seule à domicile
- Ses voisins se plaignent de ses cris la nuit
- Elle traite la concierge de S... et l'accuse de la voler
- Elle a 3 chats et son appartement sent l'urine
- Elle marche à petits pas et sa main droite tremble au repos
- Elle a été retrouvée dehors la nuit
- Son Traitement :
 - Deroxatzo 1/j, Risperdal 1mg 1/j, Nootropyl 3/j, Tranxene 10mg 1/j, Fosavance1/j
 - délivré par une infirmière qui ne peut pas toujours entrer chez elle

Principaux cas de figures



Principes d'utilisation des antipsychotiques chez le sujet âgé

- ECG préalable à la recherche allongement QT (risque torsades de pointe)
- Le choix de la molécule
 - Caractéristiques individuelles du patient (comorbidités en particulier CV, syndrome métabolique, I hépat)
 - Effets secondaires : sédation, hypotension, anticholinergie ++
- Le choix des doses
 - - Faible dose initiale, augmentation progressive, doses moins élevées (½ à 1/3)

optimiser

- **Recommandation**
 - **Monothérapie, monoprise**
- **Galénique :**
 - gouttes , injectables uniquement urgence
 - orodispersible
- **Ré-évaluations périodiques**
- **Pas de prolongation thérapeutique inutile particulièrement dans les états démentiels 8 -10j (HAS)**

41

Précautions d'emploi

- Attention aux interactions médicamenteuses ,
 - éviter antiparkinsonien, BZD ou AD tricycliques
- Attention aux démences à corps de Lewy :
 - risque d'intolérance grave, de syndrome malin
- pas de sevrage brutal :
 - risque de rebond cholinergique,
 - d'aggravation des dyskinésies
 - particulièrement lors du passage d'un NL conventionnel à un atypique

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

ENZYME	SUBSTRATS	INHIBITEURS
CYP1A2	Phénothiazines TCA Fluvoxamine	Fluvoxamine Quinolones
CYP2C19	TCA	fluoxétine
CYP3A3/4	SSRI carbamazépine	Norfluoxétine jus de pamplemousse
CYP2D6	Halopéridol TCA Risperidone phénothiazines	Fluoxétine

Les autres éléments de la prise en soin

1. **Traitement d'une éventuelle affection causale**
2. **Soutien psychologique** apporté au patient
3. **Adaptation de l'environnement** « renouer les afférentations »
sensorielles sociales , (nursing,milieu calme, lumière, lunette, appareil
auditif...),
4. **Information et formation de l'entourage**
5. **Renforcer les ressources externes**
 - Pour aider la personne (réassurance)
 - Pour soulager l'entourage (soutien)

Dans SCPD

- Évaluer gravité :
 - Mise en danger intégrité physique et/ou psychologique malade et/ou entourage
 - Rupture lien social, Isolement
- Toujours rechercher facteurs déclenchant
- Privilégier Alternatives
 - traitement de la démence en première ligne
 - approches non médicamenteuses (environnement apaisant, contenant, formation des tiers)
 - efficacité IRS et antiépileptiques

Surveillance si trt AP au long cours

- Observance , associations médicamenteuses
- Poids , BMI , tour de taille
- Pression artérielle assis et debout
- Glycémie à jeun , bilan lipidique , ionogramme
- ECG si facteurs de risque

conclusion

- **Singulariser le traitement**
 - On traite un syndrome par un symptôme (alternatives aux AP)
 - En fonction de l'impact du trouble
- **Renforcer les ressources**
 - Lutter contre désafférentation sensorielle,
 - Lutter contre l'isolement (structures de jours, bénévoles, aide de vie)
 - Aménager l'environnement (éviter les troubles de l'identification
- **Privilégier nouveaux antipsychotiques** ,choisir molécule selon profil patient
- **Soutenir le traitement :**
 - suivi infirmier pour éviter rechutes et assurer prise des traitements ,
 - information/formation des tiers