

Congres SF3PA Marseille, 20 et 21 septembre 2018

**Actualités et mise au point sur les traitements  
médicamenteux dans les pathologies  
psychiatriques vieillissantes**

**Vieillissement et schizophrénie**

JM DOREY



# Schizophrénie du sujet âgé: de qui parle-t-on ?

## **Classification selon l'âge de début des troubles:**

- < 40 ans: Schizophrénie à début précoce 75%
- 40-60 ans: Schizophrénie à début tardif 20%
- > 60 ans: Schizophrénie à début très tardif 5%

# Schizophrénie du sujet âgé: de qui parle-t-on ?

## Classification selon l'âge de début des troubles:

- < 40 ans: Schizophrénie à début précoce 75%

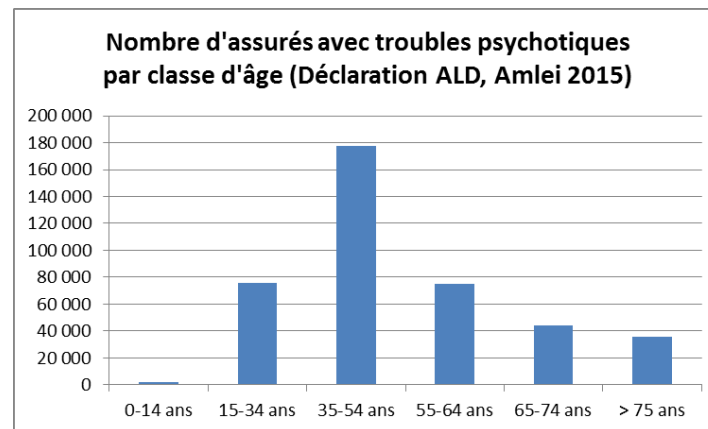
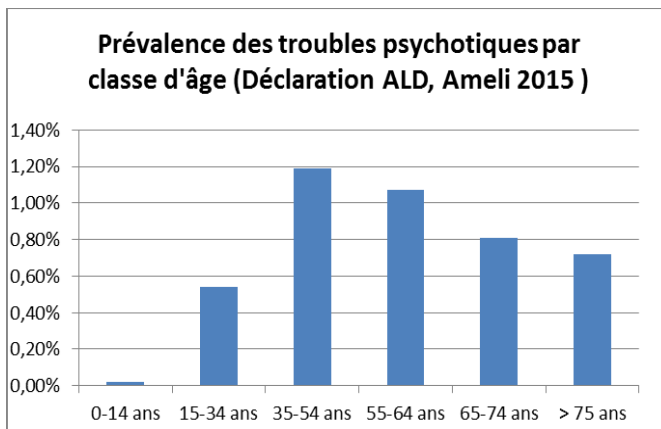
*Comment adapter le traitement de maintenance ?*

- 40-60 ans: Schizophrénie à début tardif 20%
- > 60 ans: Schizophrénie à début très tardif 5%

*Comment initier le traitement ?*

# Epidémiologie

D'ici 2050: X 2 nombre de sujets âgés atteints de schizophrénie



|                | N       | Répartition |
|----------------|---------|-------------|
| ALD 0 – 64 ans | 329 500 | 80%         |
| ALD > 65 ans   | 79 900  | 20%         |

Hospitalisation: 10 %/20% des schizophrènes hospitalisés > 60 ans

En service de longue évolution: 25 à 60% des patients > 60 ans

[Cohen,2015; Raucher-Chéné, 20015]

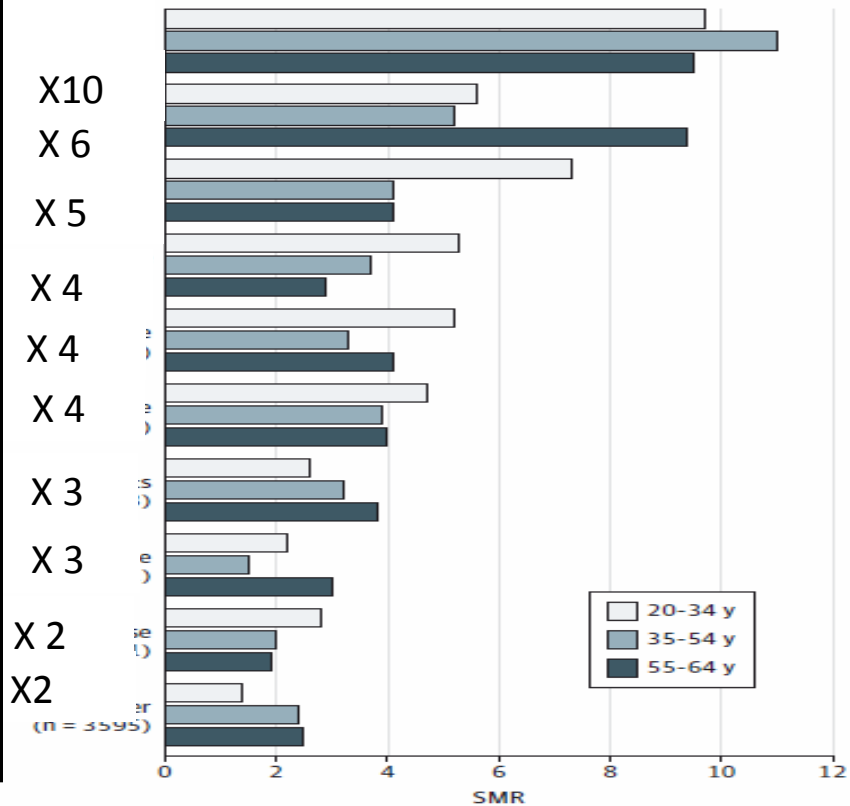
# Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States

Mark Olsson, MD, MPH; Tobias Gerhard, PhD; Cecilia Huang, PhD; Stephen Crystal, PhD; T. Scott Stroup, MD, MPH

## CAUSE DE DECES

- Pathologie respiratoire chronique
- Pneumonie / Grippe
- Diabète
- Suicide
- Cardiopathies ischémiques
- Autres cardiopathie
- Accidents
- AVC
- Pathologies hépatiques
- Cancer poumon

## SUR-RISQUE selon l'âge VS Population contrôle



# Mortalité dans la schizophrénie selon l'exposition aux antipsychotiques

[Tiihonen, 2016] : étude sur registre, inclusion de 21492 sujets schizophrènes âgés de 17 ans à 65 ans, suivi sur 5 ans.

## Comparaison de la mortalité entre SCH non traités Vs SCHZ traités par AP

|                             | Pas d'APS<br>N = 21 492 | Low dose<br>N= 2077 | Low dose<br>N= 4110 | moderate dose<br>N= 868 | moderate dose<br>N= 868 | high dose<br>N= 6837 | high dose<br>N= 6837 |             |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|-------------|
|                             |                         |                     | HR                  | 95 % CI                 | HR                      | 95 % CI              | HR                   | 95 % CI     |
| Mortalité globale           |                         |                     | 0,6                 | [0,5 - 0,73]            | 0,59                    | [0,49-0,7]           | 0,75                 | [0,63-0,89] |
| Mortalité cardio-vasculaire |                         |                     | 0,61                | [0,43,- 0,87]           | 0,73                    | [0,53-0,99]          | 1                    | [0,73-1,18] |
| Mortalité par suicide       |                         |                     | 0,75                | [0,42-1,34]             | 0,61                    | [0,35-1,04]          | 0,43                 | [0,24-0,78] |

Diminution de 40 % de la mortalité globale chez les patients sous antipsychotiques quelque que soit la posologie

Diminution de la mortalité cardio-vasculaire à posologie faible / modérée

Diminution de la mortalité par suicide à forte posologie

# Vieillesse et antipsychotiques (1)

- Modification des paramètres pharmaco-cinétiques et pharmaco-dynamiques des antipsychotiques avec l'âge (absorption, distribution, dégradation, élimination)
- A posologie égale, concentrations sanguines:
  - Augmentées par 2 chez les > 80 ans
  - Augmentées par 3 chez les > 90 ans
  - Augmentées de 20 à 30% chez la femme
  - Grande variabilité inter-individuelle

# Vieillesse et antipsychotiques (2)

- Diminution du nombre de récepteurs D2
- Modification des taux de saturation des récepteurs D2 pour obtenir un effet clinique:
  - Chez l'adulte
    - < 65 % : pas d'effet
    - 65-85%: effets thérapeutiques
    - > 85%: Effets secondaires > effets thérapeutiques
  - Chez le sujet âgé
    - 50-60%: effets thérapeutiques
- **Monitoring plasmatique: normes non fiables**



# Vieillesse et antipsychotiques (3)

- **Risque majorés d'effets secondaires chez la PA**
- Effets secondaires différents selon l'âge:
  - Adulte: Syndrome métabolique +++
  - Personne âgée:
    - Mauvaise tolérance neurologique: troubles cognitifs, syndrome extrapyramidal
    - Risque cardio-vasculaire: mort subite, QTc augmenté, hypoTA orthostatique
    - Risque d'AVC augmenté

# Antipsychotiques chez l'âgé: Principes de prescription

- Préférer les antipsychotiques seconde génération
- Eviter les associations d'antipsychotiques
- Eviter les associations de psychotropes
- Rechercher la posologie minimale efficace
  
- Débuter à petites posologie (1/4 DDD\*)
- Tenir compte des interactions médicamenteuses avec les traitements non psychotropes

\*DDD: Defined Daily Dose, dose d'entretien moyenne présumée

# Recommandations: quelles molécules ?

## Conférence de consensus, Alexopoulos, 2004

| 1 <sup>ère</sup> intention  | 2 <sup>nd</sup> e intention |
|-----------------------------|-----------------------------|
| Risperidone 1.25 à 3.5 mg/j | Quétiapine 100 -300 mg/j    |
|                             | Olanzapine 7.5 – 15 mg/j    |
|                             | Aripipazole 15-30 mg/j      |

## Depuis 2004 ? Pas grand-chose...

*[Revue Cochrane, Mariott 2006; Revue Suzuki, 2011; Psaros, 2008; Rado, 2010 ]*

- Molécules les plus documentées: Risperidone et Olanzapine
- Efficacité: Risperidone = Quétiapine = Olanzapine = Aripipazole
- Intérêt de l'Amisulpride pour la schizophrénie à début très tardif?

# Choix des antipsychotiques surtout en fonction du profil de tolérance

| Adverse effects         | AMI | ARI | CPZ | CLO | HAL | LUR   | OLA   | PAL | PER | QUE   | RIS | SER       | ZIP   |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-------|-----|-----|-------|-----|-----------|-------|
| Anticholinergic effects | 0   | 0   | ++  | +++ | 0   | 0     | ++    | 0   | 0/+ | +/>++ | 0   | 0         | 0     |
| Acute parkinsonism      | +   | +   | +   | 0   | +++ | +/>++ | 0/+   | ++  | ++  | 0     | ++  | 0/+       | +     |
| Akathisia               | +   | ++  | +   | +   | +++ | +/>++ | +     | +   | ++  | +     | +   | +         | +/>++ |
| Tardive dyskinesia      | 0/+ | 0/+ | ++  | 0   | ++  | 0/+   | 0/+   | 0/+ | ++  | 0/+   | 0/+ | 0/+       | 0/+   |
| Diabetes                | 0/+ | 0/+ | +++ | +++ | 0/+ | 0/+   | +++   | +   | +   | ++    | +   | +         | 0/+   |
| Weight gain             | 0/+ | 0/+ | +++ | +++ | +   | 0/+   | +++   | ++  | ++  | ++    | ++  | ++        | 0/+   |
| Increased lipids        | +   | 0/+ | +++ | ++  | 0/+ | 0/+   | +++   | +   | +   | ++    | +   | +         | 0/+   |
| Sialorrhea              | 0   | 0   | 0   | ++  | 0   | 0     | 0     | 0   | 0   | 0     | 0   | 0         | 0     |
| Neutropenia             | 0/+ | 0/+ | 0/+ | +++ | 0/+ | 0/+   | 0/+   | 0/+ | 0/+ | 0/+   | 0/+ | 0/+       | 0/+   |
| Orthostatic hypotension | 0/+ | 0/+ | ++  | ++  | 0   | 0/+   | +     | +   | +   | ++    | +   | ++        | 0     |
| Hyperprolactinemia      | +++ | 0   | +   | +   | ++  | +     | +     | +++ | ++  | 0     | +++ | +         | +     |
| Increased QTc interval  | ++  | 0/+ | 0/+ | ++  | 0+  | 0/+   | 0/+   | +   | +   | +     | +   | +++/>++++ | ++    |
| Sedation                | 0/+ | 0/+ | ++  | +++ | +   | +/>++ | +/>++ | 0/+ | +   | ++ b  | +   | 0/+       | +     |
| Seizures                | 0/+ | 0/+ | 0/+ | ++  | 0/+ | 0/+   | 0/+   | 0/+ | 0/+ | 0/+   | 0/+ | 0/+       | 0/+   |

AMI – amisulpride, ARI – aripiprazole, CPZ – chlorpromazine, CLO – clozapine, HAL – haloperidol, LUR – lurasidone, OLA – olanzapine, PAL – paliperidone, PER – perphenazine, QUE – quetiapine, RIS – risperidone, SER – sertindole, ZIP – ziprasidone, 0: none or equivocal, 0/+ : minimal/rare, + : mild/sometimes occurs, ++ : moderate/occurs frequently, +++ : severe/occurs very often

# Habitudes de prescription en France ?

[Arbus, 2011]: Etude des prescriptions médicamenteuses chez 930 patients psychotiques âgés (70 ans) hospitalisés ou en ambulatoire

|  |                 |
|--|-----------------|
| Mental disease   |                 |
| Schizophrenia  | 58.5% (n = 544) |
| Delusional disorder  | 20.8% (n = 193) |
| Hallucinatory chronic psychosis<br>(very-late-onset<br>schizophrenia-like psychosis) | 20.6% (n = 191) |
| Duration of psychotic disease  |                 |
| 10 to 20 years   | 23.2%           |
| >20 years  | 76.8%           |
| Somatic comorbidities  | 51.1% (n = 475) |
| Cardiovascular disorders   | 34.0%           |
| Type I diabetes  | 4.2%            |
| Type II diabetes   | 6.4%            |
| Obesity  | 15.8%           |
| Respiratory disorders  | 8.6%            |
| Renal failure  | 1.2%            |

|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| Antipsychotic medication              |       |
| Classical antipsychotic alone         | 36.2% |
| Atypical antipsychotic alone          | 46.5% |
| Classical + Atypical antipsychotic    | 17.3% |
| Coprescriptions (with antipsychotics) | 81.5% |
| Antiparkinsonians                     | 36.3% |
| Anxiolytics                           | 36.8% |
| Antidepressants                       | 25.2% |
| Hypnotics                             | 30.1% |
| Mood stabilizers                      | 17.4% |

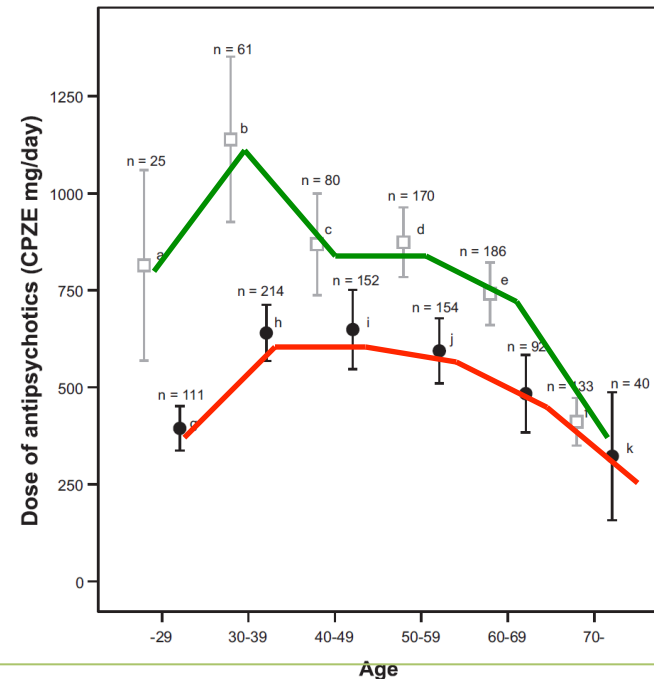
**Peu d'association d'antipsychotiques  
mais  
Proportion des patients sous  
antipsychotiques conventionnels > 50 %**

# Dans la vraie vie: des posologies différentes selon le profil des patients

[Uchada,2014]

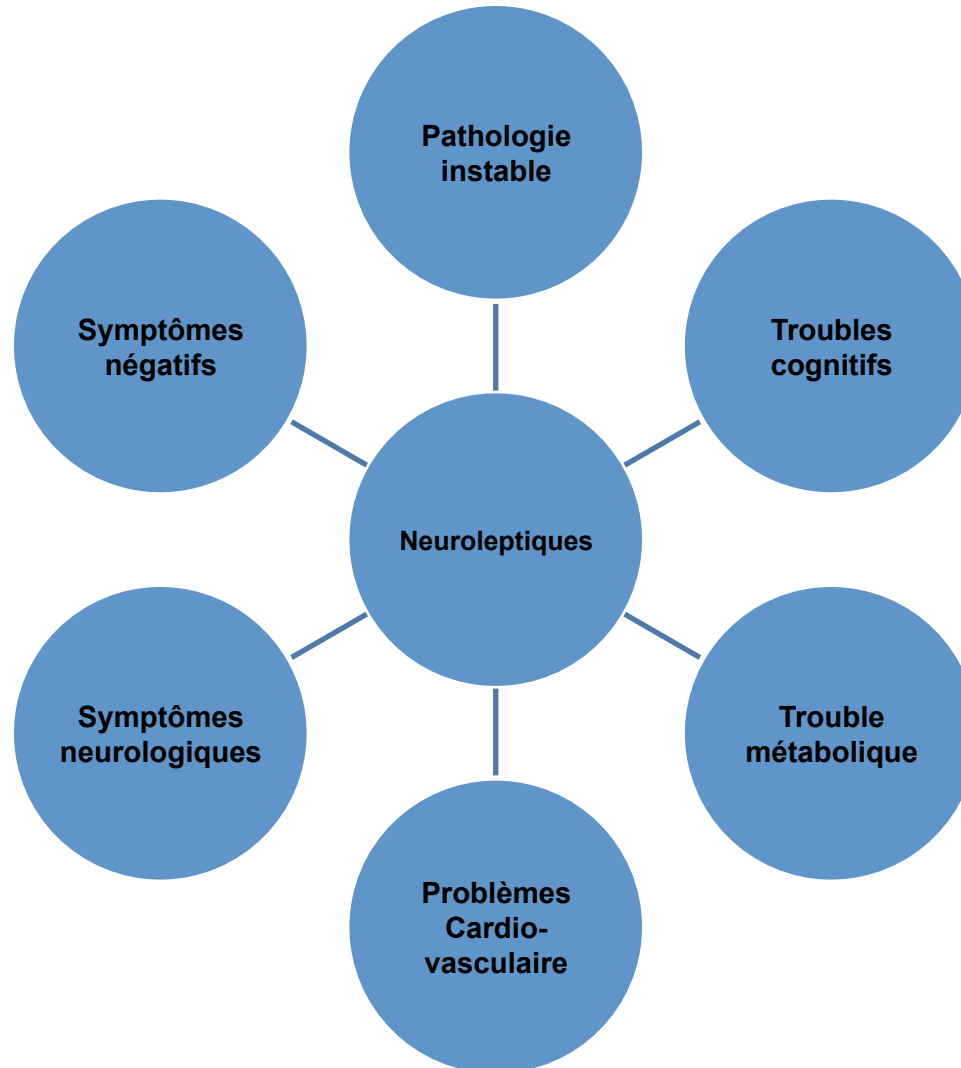
Etude naturalistique sur les posologies d'antipsychotiques selon l'âge, l'âge de début, et le lieu de vie

N=1418, âge 18-90 ans



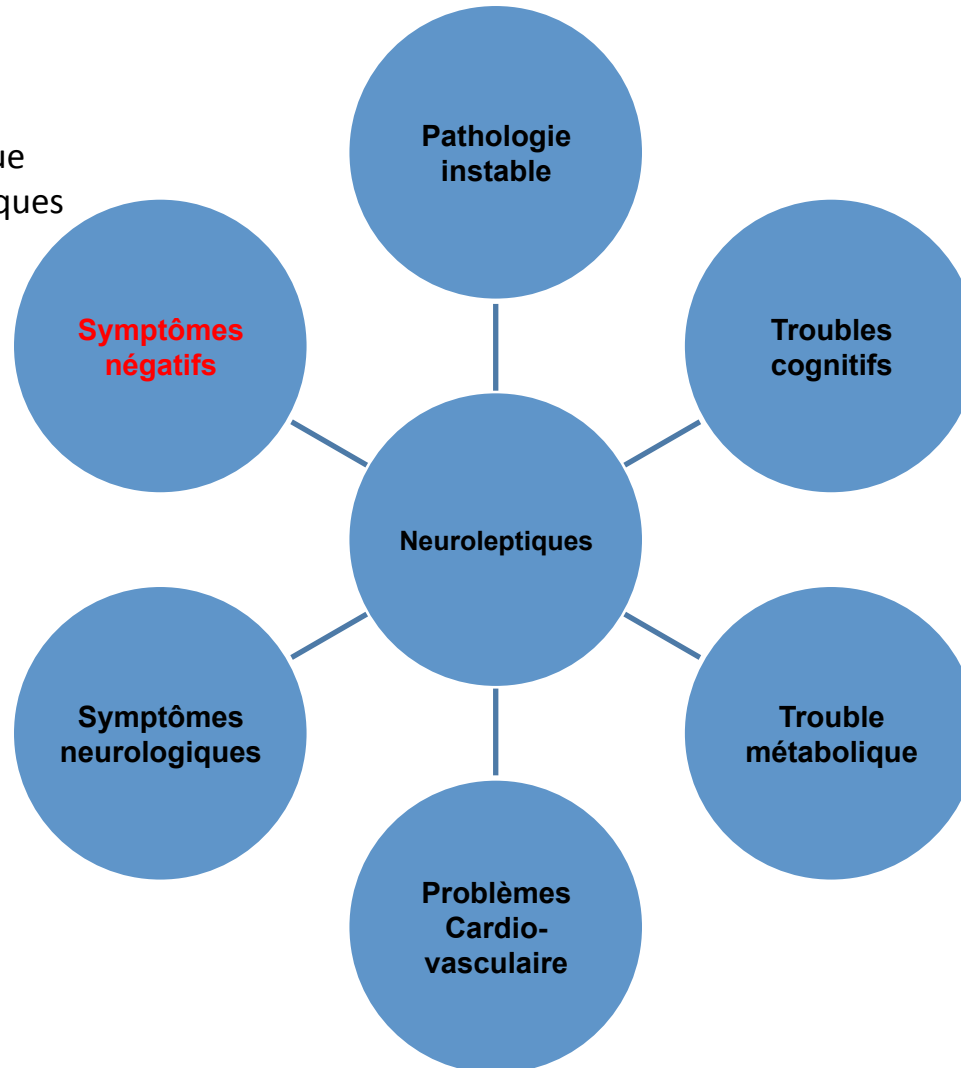
- Diminution des posologies avec l'âge
- Posologies plus importantes chez les patients institutionnalisés (--) Vs Ambulatoire (--)
- Posologie 2 X moins importantes début tardif (300 mg/Eq Chlor) Vs début précoce (600 mg/Eq Chlor)

# Quand reconsidérer le traitement antipsychotique en cours ?



# Quand reconsidérer le traitement antipsychotique en cours ?

- Evolution déficitaire
- Dépression subsyndromique
- Surdosage en antipsychotiques





# Diminution des antipsychotiques et risque de rechute

[Uchada,2011]:

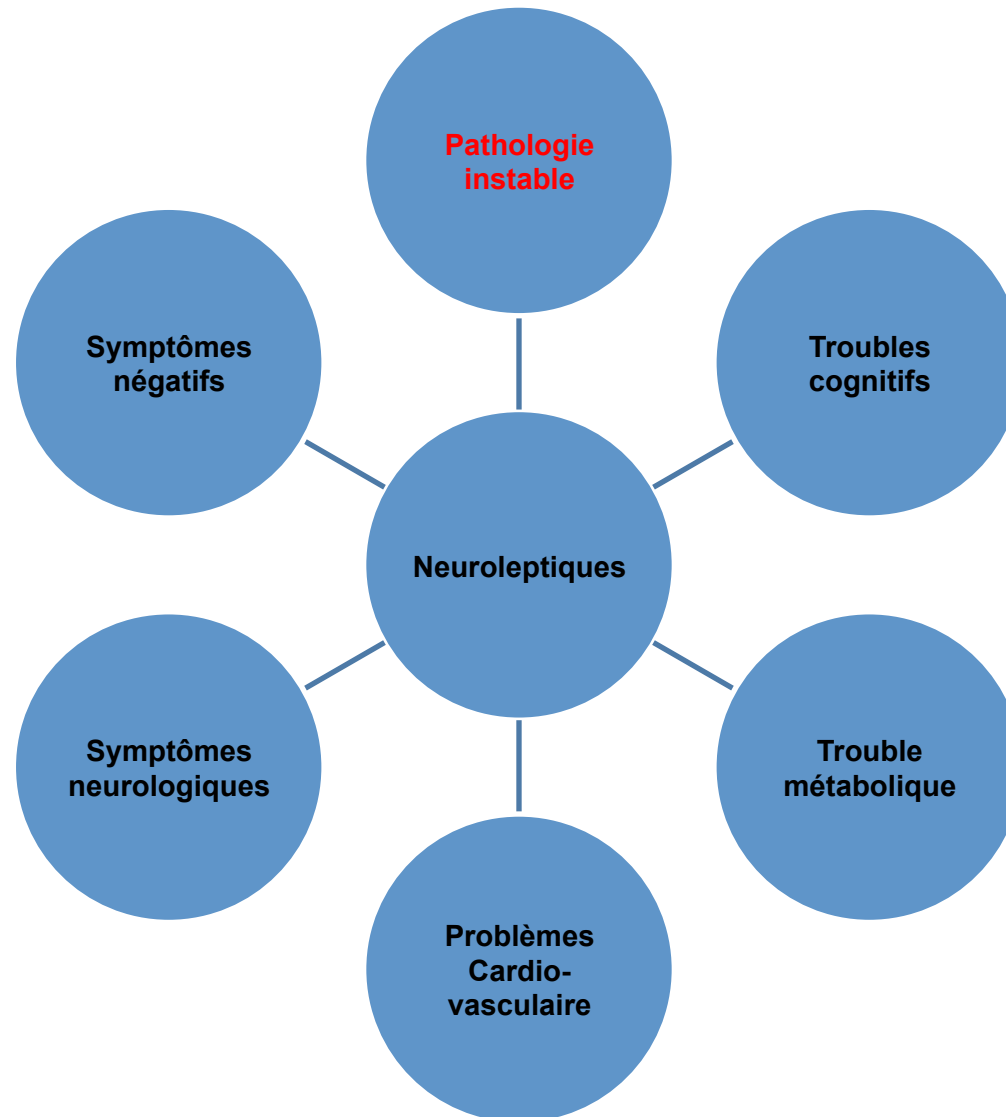
Méta-analyse (13 études, N=1395): pas d'augmentation du risque de rechutes et d'hospitalisations si diminution des antipsychotiques < 50 % de la dose d'entretien.

Attention: Si traitement prolongé par antipsychotiques conventionnels avec une forte affinité D2, hypersensibilisation des récepteurs D2 par phénomène d'up-régulation

Si arrêt brutal du traitement, risque de:

- rechute aigue
- résistance aux traitements
- dyskinésie d'arrêt

# Quand reconsidérer le traitement antipsychotique en cours ?



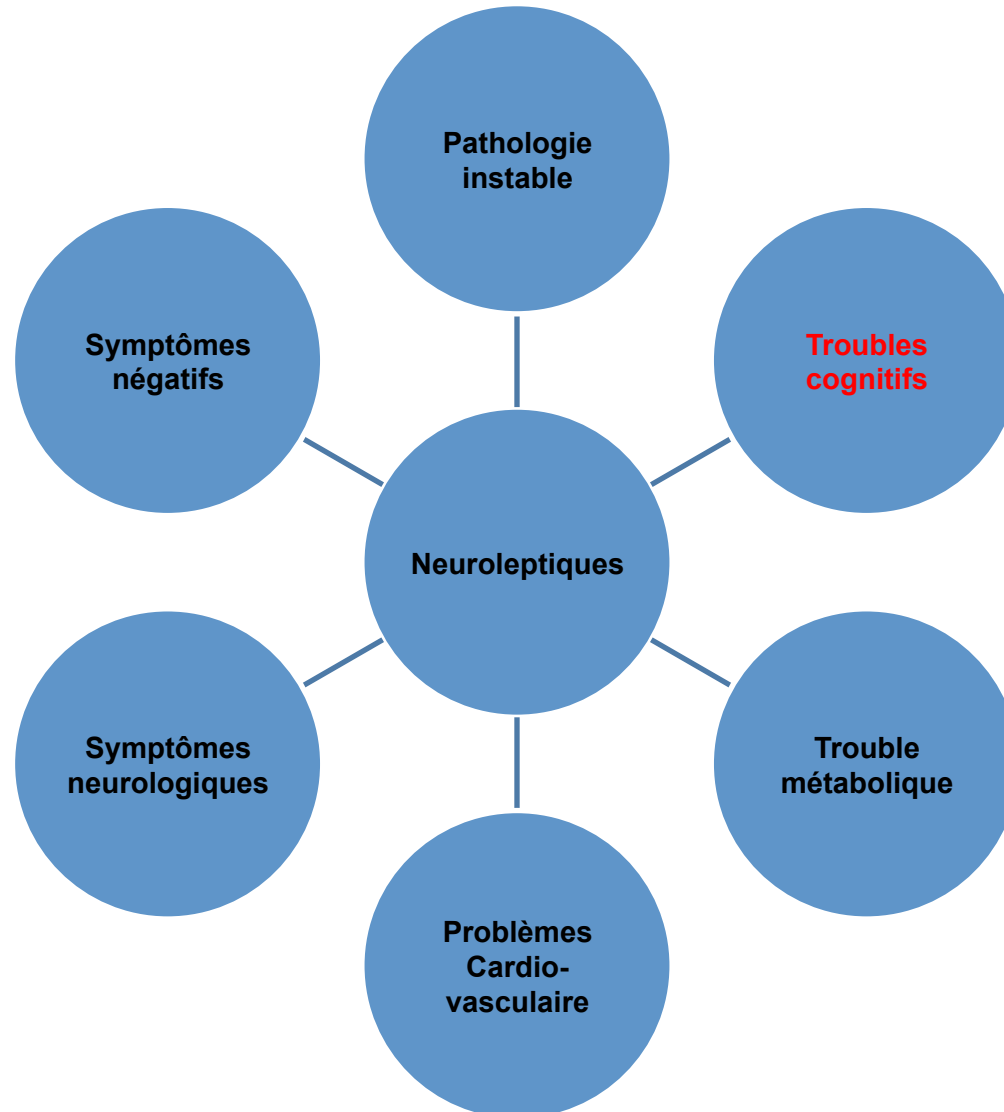
# Comment faire le switch ?

| Stratégie   | Réalisation   | Remarques   |
|-------------|---|---|
| No overlap  | Diminution progressive AP#1<br>Puis augmentation progressive AP#2 | Approche la plus prudente, sauf en cas de symptômes psychotiques sévères              |
| Cross-taper | Associer l'AP#2 et AP#1, puis diminution progressive de l'AP#1    | Risque de potentialisation des effets secondaires<br>Surveillance QT, Hypo TA, et EPS |

# Symptômes résistants: focus sur la clozapine

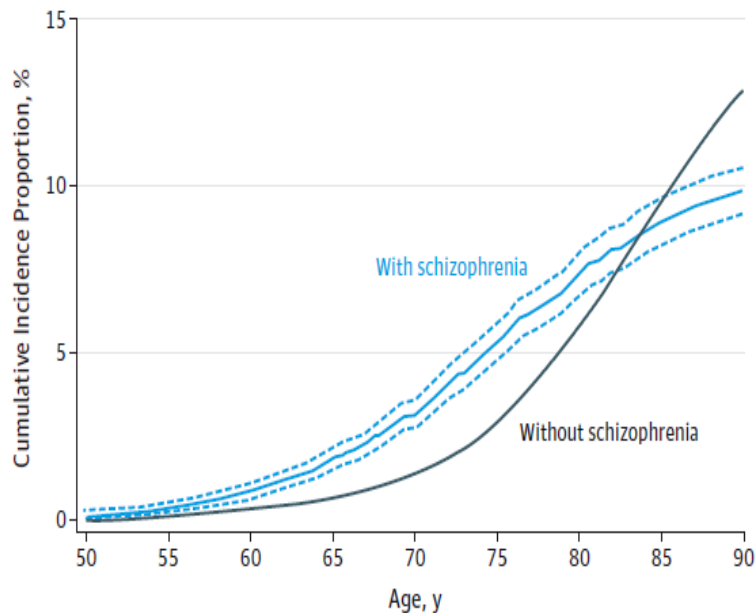
- Peu de données pour la schizophrénie vieillie
- Hypo-TA: fractionnement des doses pour éviter les pics plasmatiques
- Potentialisation ++ des effets dépresseurs respiratoires et cardiaques des benzodiazépine
  - Contre-indication en association avec BZD...
- Titration très lente (arrêt sur 4-6 semaines)
- Délai d'efficacité > 6 semaines
- Métabolisé par CYP1A2 (induit par le tabac): attention au surdosage si arrêt brusque tabac (isolement)

# Quand reconsidérer le traitement antipsychotique en cours ?



# Long-term Risk of Dementia in Persons With Schizophrenia A Danish Population-Based Cohort Study

Figure 2. Cumulative Incidence Proportions of Risk of Dementia in Persons With and Without Schizophrenia as a Function of Age



- Sur-risque d'évolution démentielle chez les SCZ (**IRR = 2,2**)
- Sur-risque Plus marqué
  - chez les moins de 65 ans (**IRR=3,8**)
  - en cas de schizophrénie à début tardif
  - en cas de conduites addictives

# Antipsychotiques et troubles cognitifs

## **Chez l'adulte:**

- Effet délétère des antipsychotiques conventionnels
- Effets positifs modestes des antipsychotiques atypiques ?

*[Elie, 2009]:*

Effets négatifs des antipsychotiques sur la cognition si posologie cumulée > 6 mg Eq/Risperidone par jour

# Antipsychotiques et troubles cognitifs

## Chez l'âgé:

*[Takeushi, 2013 ]*

Amélioration de la cognition, et diminution des symptômes négatifs à 6 mois chez des patients stabilisés après diminution de leur traitement par Olanzapine (13,8 → 7mg) ou Risperidone (5,2 → 2,4mg).

Pas de modification des symptômes psychiatriques.

*[Drimer, 2004]*

Amélioration significative de la cognition chez des SCHZ > 60 ans après arrêt du biperiden (Akineton, correcteur anti-cholinergique)

*[Dawes, 2012]*

Pas d'amélioration de la cognition chez les SCHZ sous ATD

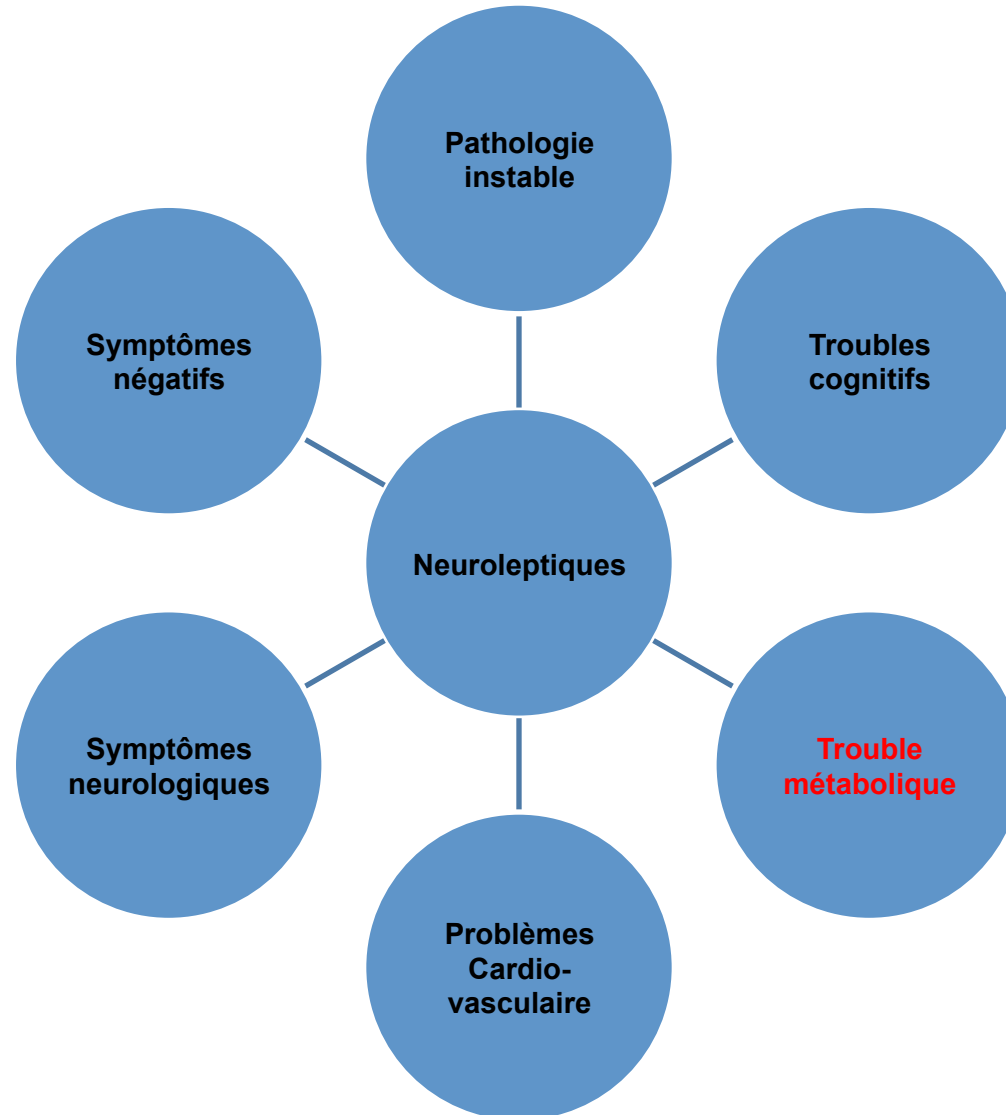
## Si troubles cognitifs:

Arrêt/diminution des AP Anticholinergiques: Olanzapine, Quétiapine, Clozapine

Préférer: **Aripipazole / Risperidone**

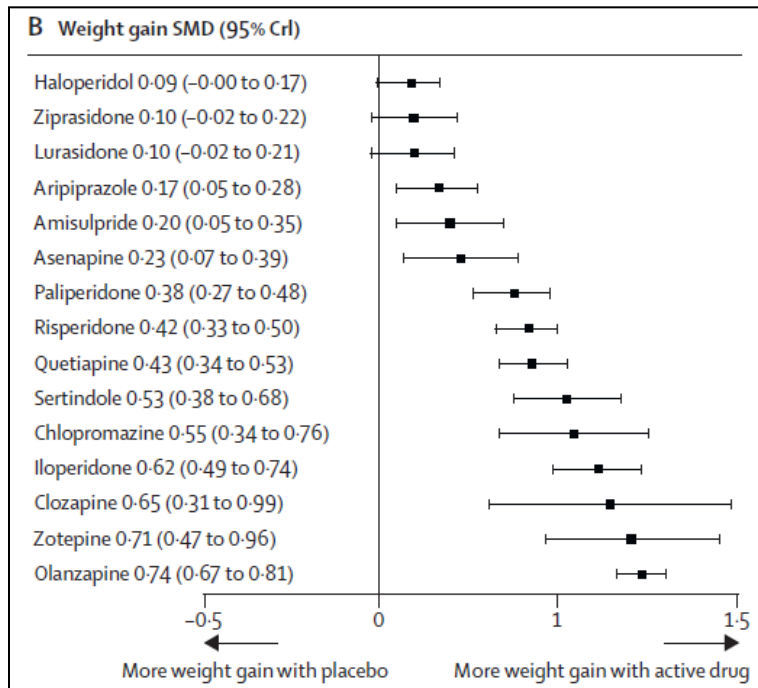


# Quand reconsidérer le traitement antipsychotique en cours ?



# Si syndrome métabolique

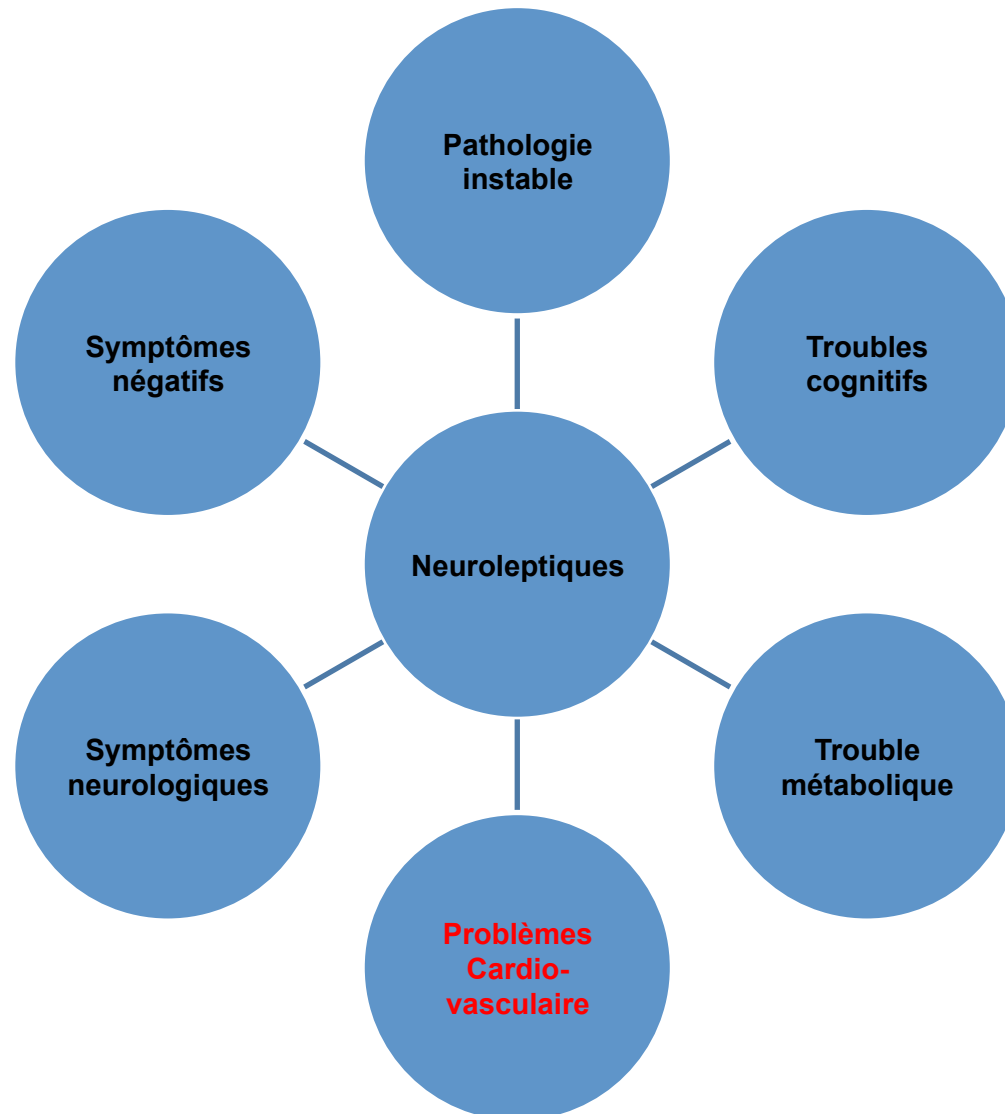
- Mesure hygiéno-diététique en priorité
- Diminution du traitement
- Switch vers un autre antipsychotique de meilleur profil



## Risque de syndrome métabolique:

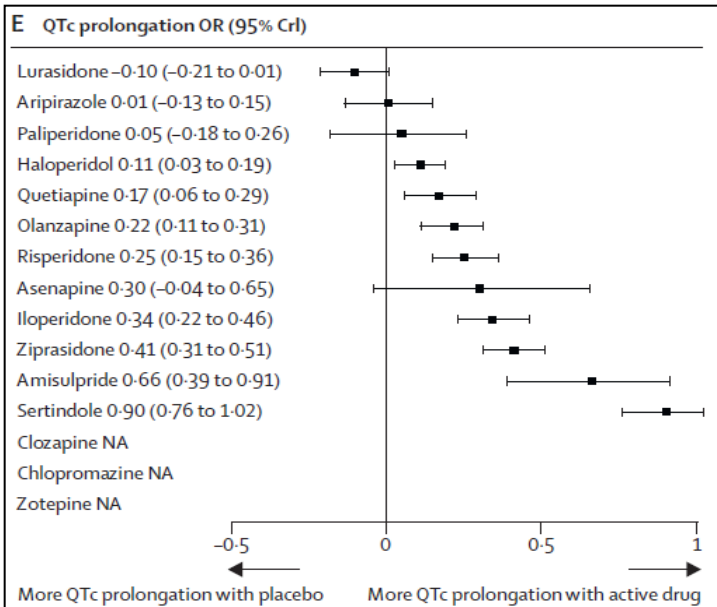
(-)      **Aripiprazole**  
(+/-)      Risperidone  
(++)      **Quetiapine < Clozapine < Olanzapine**

# Quand reconsidérer le traitement neuroleptiques ?



# Mort subite et antipsychotique

Augmentation du risque de mort subite par torsade de pointe sous antipsychotiques par allongement du QT



## Risque de QT long selon l'AP

(-)

**Aripirazole**

(+)

Quetiapine < Olanzapine < rispéridone  
Clozapine

## Risque majoré d'allongement du QT si:

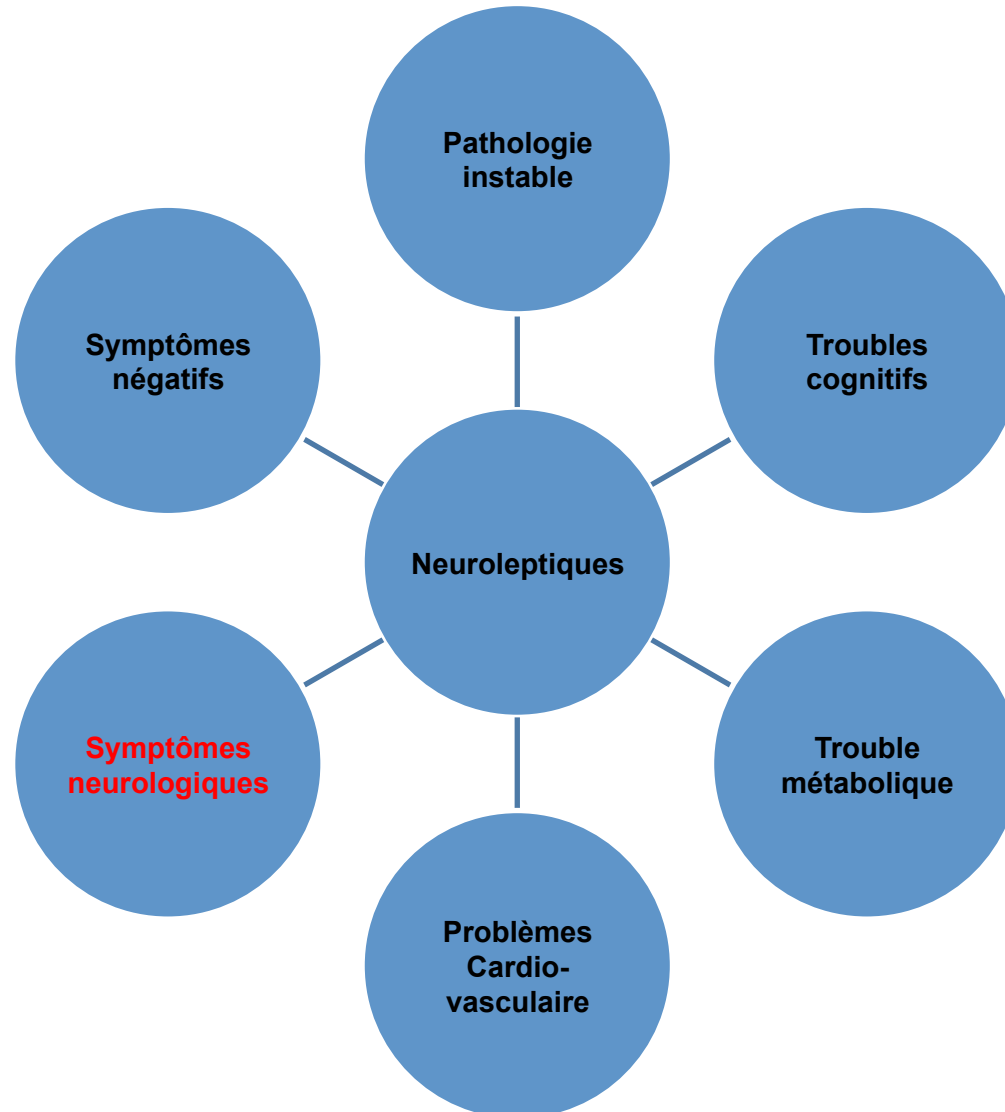
**-co-morbidités cardiaques:** trouble du rythme/  
conduction, cardiopathie ischémique, Insuffisance  
cardiaque HTA, QTLC

**Co-prescriptions médicamenteuses** en particulier  
chez les sujets poly médicamenteux (cardiotropes,  
antibiotiques, etc ...)

[www.azcert.org/](http://www.azcert.org/)

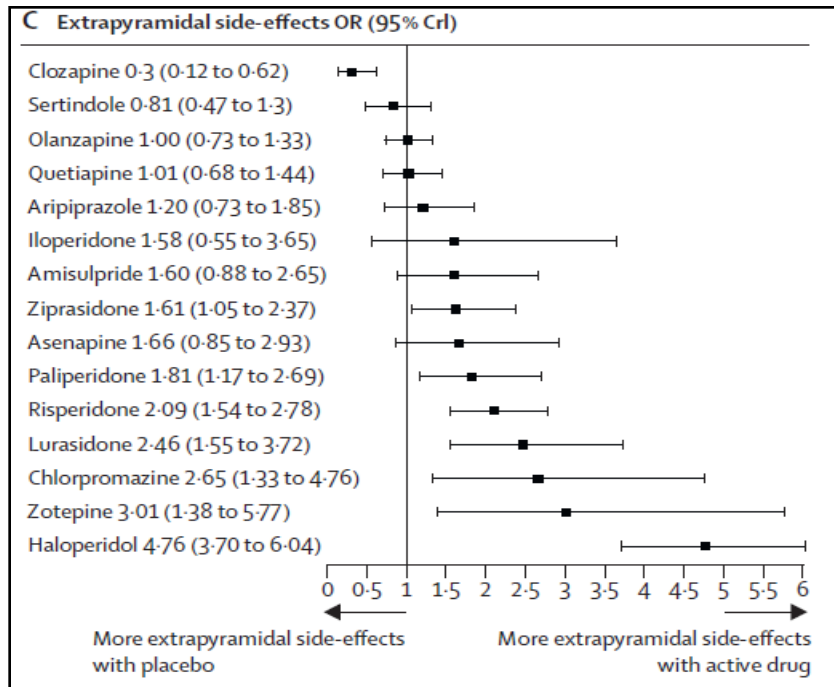
[Méta-analyse, Leucht, 2013]

# Quand reconsidérer le traitement antipsychotique en cours ?



# Syndrome extra-pyramidal

- Diminution des posologies
- Eviter les correcteurs



## Symptômes EP selon l'AP

(-) **Clozapine**  
 (+/-) **Aripiprazole, Olanzapine**  
**Qiétapine**  
 (+) **Amisulpride, Risperidone**

Attention: ne pas méconnaître une vraie maladie de Parkinson !

Risque augmenté MP dans la schizophrénie (Lin, 2014)

# Dyskinésie tardive: quelle stratégies thérapeutiques ?

| Molécules               | Auteur                            | Nombre d'études | N   | Conclusions                        |
|-------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----|------------------------------------|
| Réduction Arrêt, Switch | Bergman, 2018                     | 13              | 711 | Pas d'efficacité démontrée         |
| BZD                     | Bergman, 2018                     | 4               | 75  | Pas d'efficacité                   |
| Anti-cholinergique      | Bergman, 2018                     | 2               | 40  | Pas d'efficacité                   |
| GABAergique             | Alabed, 2018                      | 11              | 343 | Pas d'efficacité                   |
| Vitamine E              | Joares Weiner, 2018               | 13              | 478 | Stabilisation                      |
| Calcium Bloqueurs       | Essali, 2018                      | 3               | 47  | Pas d'efficacité                   |
| Valbenazine             | Soares Weiser, 2018<br>Kane, 2017 | 1               | 124 | Amélioration de 50 % à 48 semaines |

# Focus sur les antipsychotiques d'action prolongée chez l'âgé

- **Risperidone:**
  - microsphère à libération progressive
  - Concentration stable, bon profil de tolérance et d'efficacité
  - Amélioration des symptômes même chez des patients préalablement stabilisés
  - Equivalence: Risperdal Consta 25 mg = 2 à 4 mg per os
- *[Targum, 2017]:* **Aripipazole**
  - Chez les patients 50-69 ans
  - Diminution de 30% du score à la PANSS
  - Bonne tolérance

**Peu de publications... Prudence si primo-introduction après 65 ans**

*[Prakash, 2003; Gharabawi, 2003]*



# Suivi des traitements AP chez l'âgé

|                     | T0 | M1 | M3 | Trimestriellement | Annuellement | Tous les 5 ans |
|---------------------|----|----|----|-------------------|--------------|----------------|
| Poids et IMC        | X  | X  | X  | X                 |              |                |
| Périmètre Ombilical | X  |    |    |                   |              |                |
| Glycémie à jeun     | X  |    | X  |                   | X            |                |
| Bilan lipidique     | X  |    | X  |                   |              | X              |
| Pression artérielle | X  |    | X  |                   | X            |                |

**Table 3.** Health management of elderly psychotic patients (n = 930)

| SOMATIC HEALTH MANAGEMENT                      | % OF PATIENTS   |
|--|-----------------|
| In the previous 6 months, at least one:        |                 |
| ECG  | 52.7% (482/915) |
| Glycemia                                       | 58.2%           |
| HDL-cholesterol                                | 22.9%           |
| Triglycerides                                  | 30.7%           |
| Creatininemia                                  | 58.1%           |
| Renal and/or liver function to adjust posology | 32.1%           |

[Arbus, 2011]

- Même rigueur que chez le sujet âgé que chez le jeune !
  - Paramètre clinique et biologiques du syndrome métabolique
  - ECG
- Evaluation tolérance cognitive et neurologique
- Traçabilité dans les dossiers

# Conclusions / En résumé

- Bonne efficacité mais moins bonne tolérance des AP chez le schizophrènes vieillissant
- En cas de primo introduction: tenir compte des coprescriptions médicamenteuses et des co-morbidités somatiques
- Chez les sujets schizophrènes chroniques, posologie cumulée souvent importante, mais pathologie plus sévère:
  - Savoir diminuer les posologies
  - Supprimer les correcteurs si possible
  - Etre vigilant sur le suivi des paramètre biologique et clinique
- Intérêt des analyses d'ordonnance multi-disciplinaire pour améliorer la qualité et la pertinence des prescriptions (Psychiatre / Gériatre / Pharmacien)