

QUELLES NOUVEAUTÉS DANS L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES?

Thomas Desmidt pour le Groupe :

*Anne Sophie Aakra-Jardez, Elodie
Cuvelier, Charlotte Eudo, Adeline Jullien,
Eric Maeker, Nathaniel Magnan, Chloé
Rachez*



CONSULTATION INTERSECTORIELLE DE
GÉRONTOPSYCHIATRIE



Pr Thomas Desmidt
Psychiatrie de la Personne Agée & CMRR
CHU de Tours
INSERM U1253, Ibrain, Imagerie et Cerveau
t.desmidt@chu-tours.fr

Conflits d'intérêt

- Synaptys neuroscience, Janssen, Lundbeck, Eisai

Efficacité

- Evaluée principalement dans l'agitation et les symptômes psychotiques, et sur des scores totaux de SNP (type NPI total)
- Muhlbauer 2021, Méta-analyse Cochrane
 - N=6090 MA ou TNC vasculaire, 26 RCT contre placebo
 - ATP 1^{er} G (principalement Halopéridol) et 2nd G (rispéridone, olanzapine, aripiprazole, quetiapine)
 - Halopéridol
 - Données insuffisantes pour l'agitation (SMD=-0.36)
 - Niveau de preuve faible pour la psychose (SMD=-0.29)
 - ATP 2G
 - Niveau de preuve modéré pour l'agitation (SMD=-0.21)
 - Niveau de preuve modéré pour la psychose (SMD=-0.11)

Efficacité

- Kongpakwattana, 2018, méta-analyse en réseau
 - Risperidone plus efficace qu'halopéridol sur agitation
- Yunusa 2019, méta-analyse en réseau
 - N=5373 avec TNCM, 17 RCT
 - Pas de supériorité statistique d'un des 4 ATP sur les autres

	Aripiprazole	Risperidone	Quétiapine	Olanzapine
NPI	-0.17	NS	NS	NS
CMAI	-0.30	-0.26	NS	NS
BPRS	-0.20	NS	-0.24	NS

Efficacité

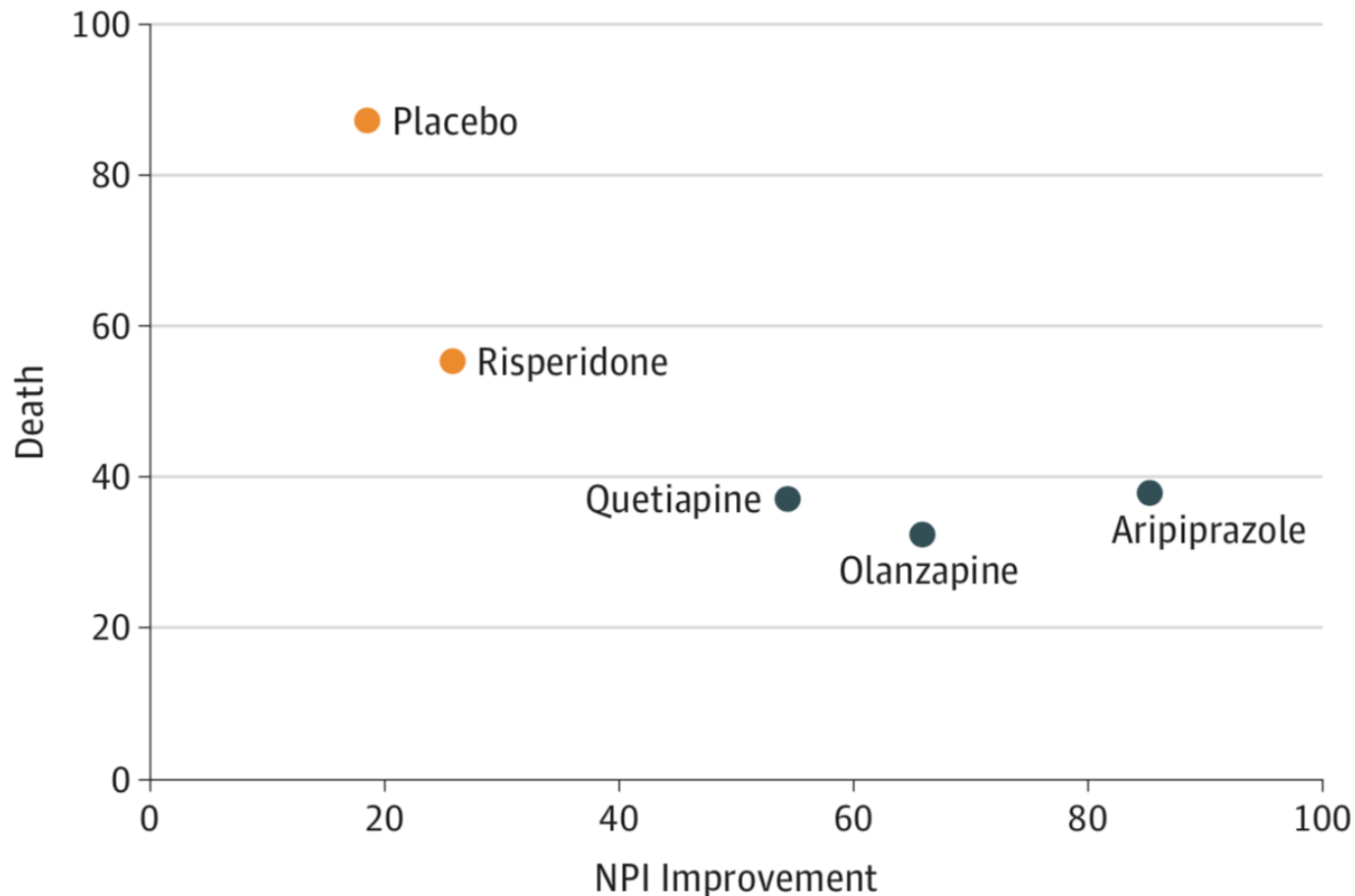
- Huang 2022, méta-analyse en réseau
 - N=10 415, 34 RCT
 - Efficacité sur les symptômes **psychotiques**
 - Aripiprazole (SMD=-0.17), Risperidone (SMD=-0.15) et Halopéridol (SMD=-0.29)
 - NS pour la quétiapine et l'olanzapine
 - Quétiapine moins efficace que les autres ATP.

Tolérance : Mortalité

- Alerte FDA / ANSM, surmortalité et AVC
- Surmortalité retrouvée dans les données les plus récentes mais l'effet n'est pas toujours statistiquement significatif
- Muhlbaueur 2021
 - ATP 1G : RR=1.46 95% CI 0.54-4.00
 - ATP 2G : RR=1.36 95% CI 0.90-2.05

Tolérance : Mortalité

A Cluster ranking for death vs NPI



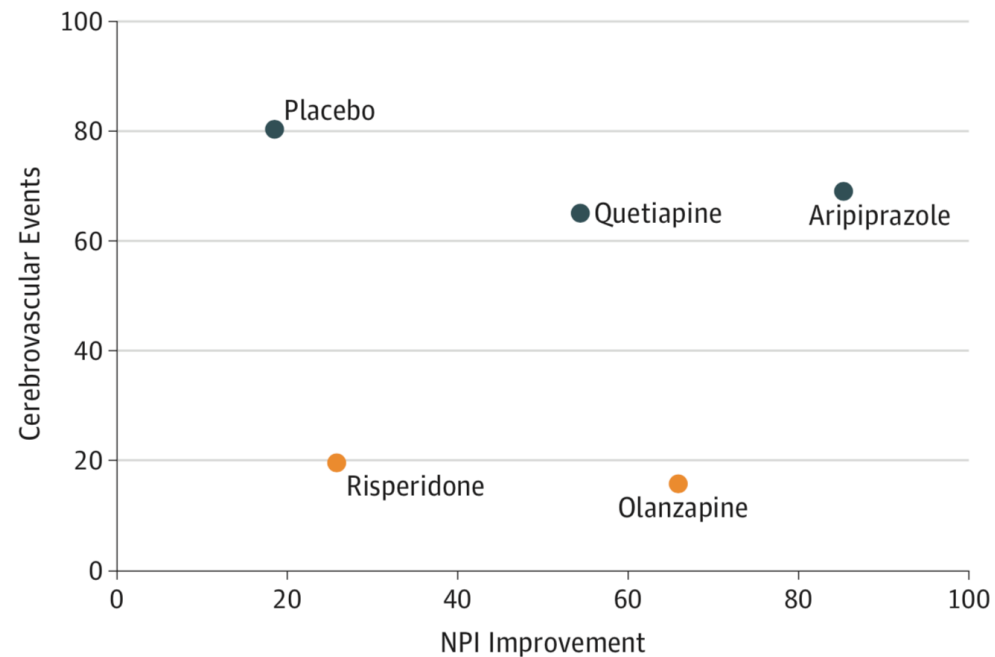
Rispéridone :
faible risque de
mortalité +
faible efficacité

Autres ATP :
Efficacité plus
grande mais
plus à risque de
mortalité

Tolérance : AVC

	Aripiprazole	Rispéridone	Quétiapine	Olanzapine
Mortalité	1.66 (NS)	1.32 (NS)	1.64 (NS)	1.74 (NS)
AVC	1.09 (NS)	3.85	1.36 (NS)	4.28
Park	1.26 (NS)	2.23	0.59 (NS)	1.54 (NS)
Sédation	3.14	2.57	4.47	4.06

B Cluster ranking for CVAE vs NPI



Autres EIIr bien documentés

- Effets Extrapyramidaux
 - 1G > 2G
 - Risperidone (+/- Olanzapine) > aripiprazole et quétiapine
 - Arrêt des ATP améliore mais 20% pourraient conserver des symptômes Park
- Akathise moins fréquente chez l'âgé
 - Peut se traduire par davantage de déambulation (ATP non recommandé dans cette indication)
 - Aripiprazole davantage d'akathisie?

Autres EIIr bien documentés

- Effets Anticholinergiques

Risque Important	clozapine, olanzapine, quétiapine, cyamémazine et loxapine
Risque faible	rispéridone, halopéridol et tiapride
Pratiquement nul	Aripiprazole, amisulpride

- <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/documentation/calculateur-de-charge-anticholinergique-dune-prescription-omedit-pdl-2022/>

- Effets Sédatifs

- Quétiapine, Olanzapine > Aripiprazole > Rispéridone

Autres EIIr moins documentés

- Risque retrouvé de façon inconsistante, nécessitant une vigilance
 - Allongement du QT
 - Trouble de la marche, fractures, chutes, traumatismes crâniens
 - Infections Pulmonaires et Urinaires
 - Thromboses Veineuses
 - Accélération du déclin cognitif
 - Risque Epileptique

Autres ATP

- Clozapine
 - Outre MP et MCL
 - Si symptômes Park marqués et/ou SNP sévères et résistants
 - Risque agranulocytose, Ach, sédation, cardiaque

Molécule	Dose initial	Augmentation par palier*	Prises par jour	Dose maximale habituelle	Temps pour évaluer efficacité	Durée de prescription
Clozapine	6,25 à 12,5 mg le soir	De 6,25 à 12,5 mg tous les 5 jours	1 à 2 fois par jour	25 mg* par jour	2 à 4 semaines à partir de la dose optimale	3 mois à la dose minimale efficace, avec un arrêt progressif

- Si bonne tolérance et efficacité partielle, possibilité d'augmenter progressivement jusqu'à un maximum de 50 mg/j.
- Voir spécificité d'utilisation Clozapine dans le chapitre maladie à corps de Lewy

Autres ATP

- Amisulpride
 - Affinité principalement D2 (antagoniste partiel?)
 - Bonne tolérance Park, Ach, Sédative, mais peu d'étude dans les SNP

Molécule	Dose initial	Augmentation par palier*	Prises par jour	Dose maximale habituelle	Temps pour évaluer efficacité	Durée de prescription
Amisulpride	25 à 50 mg le soir	De 25 à 50 mg tous les 5 jours	1 à 2 fois par jour	100 mg* par jour	2 à 4 semaines à partir de la dose optimale	3 mois à la dose minimale efficace, avec un arrêt progressif

- Si bonne tolérance et efficacité partielle, possibilité d'augmenter progressivement jusqu'à un maximum de 200 mg/j.

Autres ATP

- Tiapride
 - Apparaît dans les reco HAS 2009
 - ATP 1G, risque intolérance, alternatives disponibles
- TT Retard
 - CI dans l'AMM, pas d'étude dans les SNP

Molécule	Dose initial	Augmentation par palier*	Prises par jour	Dose maximale	Temps pour évaluer efficacité	Durée de prescription
Risperidone	0,25 mg matin ou soir	0,25 mg à 0.5 mg tous les 5 jours	1 à 2 fois par jour	1 mg** par jour	2 à 4 semaines à partir de la dose optimale	3 mois à la dose minimale efficace, avec un arrêt progressif
Aripiprazole	2 à 5 mg matin ou soir	2 à 3 mg tous les 7 jours (forme solution) ou 5 mg tous les 15 jours forme comprimé	1 fois par jour	15 mg par jour	2 à 4 semaines à partir de la dose optimale	3 mois à la dose minimale efficace, avec un arrêt progressif
Quétiapine	50 LP mg le soir	50 mg toutes les 3 jours	1 le soir***	300 mg LP par jour	2 à 4 semaines à partir de la dose optimale	3 mois à la dose minimale efficace, avec un arrêt progressif
Olanzapine	2,5 ou 5 mg le soir	2,5mg tous les 10 jours	1 le soir	10 mg par jour	2 à 4 semaines à partir de la dose optimale	3 mois à la dose minimale efficace, avec un arrêt progressif

* Si besoin d'augmentation de doses : toutes les cinq demi-vies.

**si bonne tolérance et agressivité sévère/Troubles d'allure psychotique : possibilité jusqu'à 2 mg par jour en étant vigilant aux effets extrapyramidaux. Si doses >1 mg possibilité de repartir en 2 doses par jour.

***risque possible de somnolence. La galénique disponible en France (comprimés en LP) nécessite de s'assurer d'une prise non pilée, ni mâchée, à distance des repas pour une absorption optimale.

	Risperidone	Aripiprazole	Quétiapine	Olanzapine
Mécanisme d'action				
	Blocage D2, 2A, antagoniste 5-HT	Agoniste partiel D2, 5-HT1A, antagoniste 5-HT2A, noradrénaline et alpha 1B	Blocage D2, 2A, antagoniste partiel 5-HT1A	Blocage D2, 2A
Prescription				
Posologie	0.25-0.5 mg à 2 mg	2 mg à 15 mg	50 à 300 mg	5 mg à 10 mg
Galénique	Comprimé Orodispersible Solution buvable	Comprimé Orodispersible Solution buvable	Comprimé LP	Comprimé Orodispersible
Demi-vie	24 heures	75 heures	12 heures	54 heures
Pic plasmatique	1-2 heures	3-5 heures	6 heures	5-8 heures
Insuffisance rénale	Prudence en cas IR modéré à sévère	Aucune adaptation	Aucune adaptation	Prudence
Effets secondaires				
Extrapyramidal	+++	+/-	+	++
QT	++	+/-	+	+
Sédation	+	+	+++	++
Effet anticholinergique	+	+/-	++	++
Akathisie	+	++	+	+
Hypotension orthostatique	++	+/-	++	++

- La prescription s'instaure à faible posologie avec une augmentation progressive (selon la demi-vie de la molécule)
- **En cas de non-réponse à doses optimales et bonne tolérance**, l'APA ne doit pas être poursuivie au-delà de six semaines
- Étant donné que les prescriptions des APA se font hors AMM (sauf pour la rispéridone) il est impérativement nécessaire de justifier et de renseigner dans le dossier médical du patient (préalablement à une discussion avec le patient et proches) le choix de l'APA et l'argumentaire de la balance risque/bénéfice.

November 6, 2023

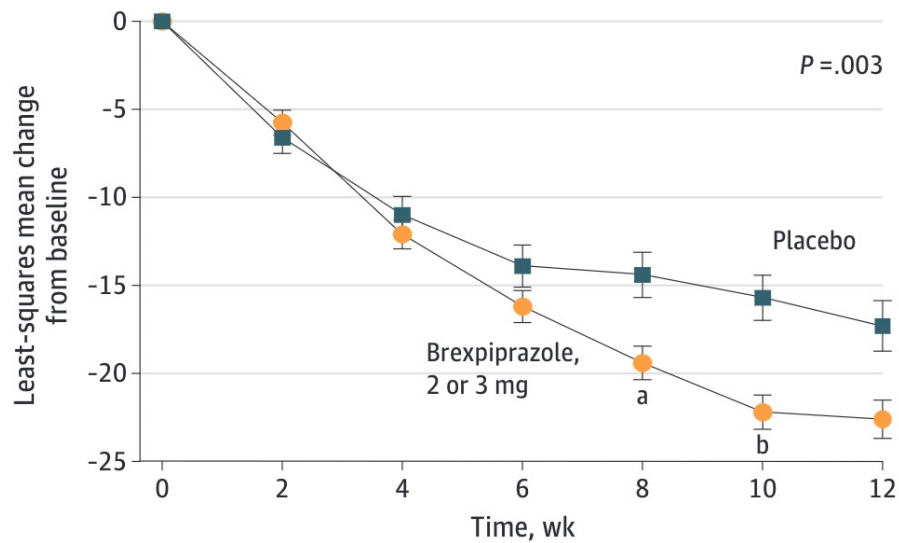


Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia

A Randomized Clinical Trial

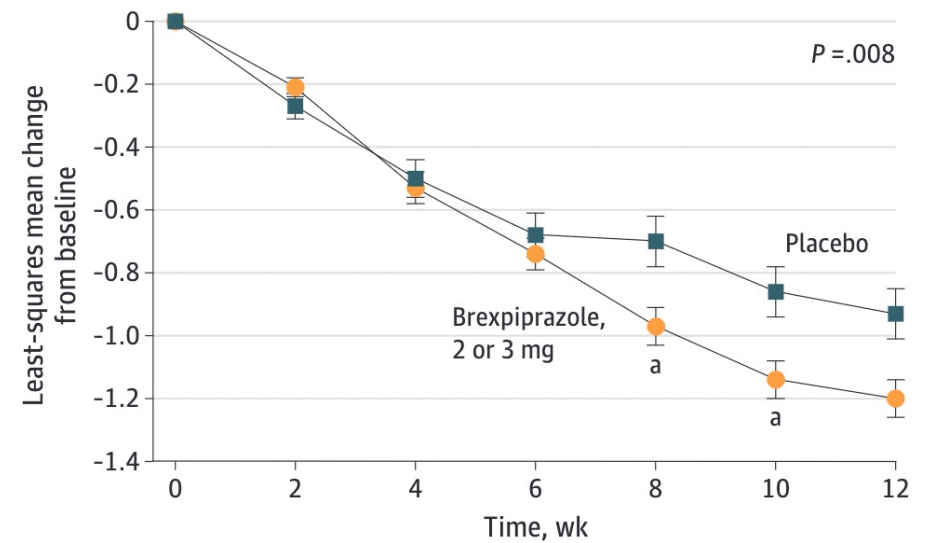


A CMAI total score

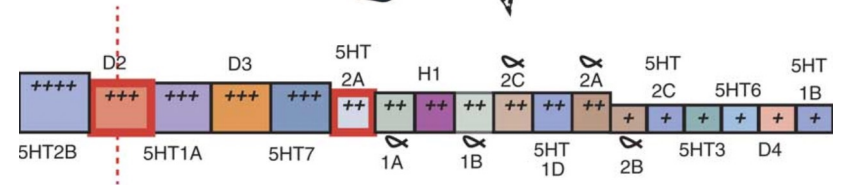
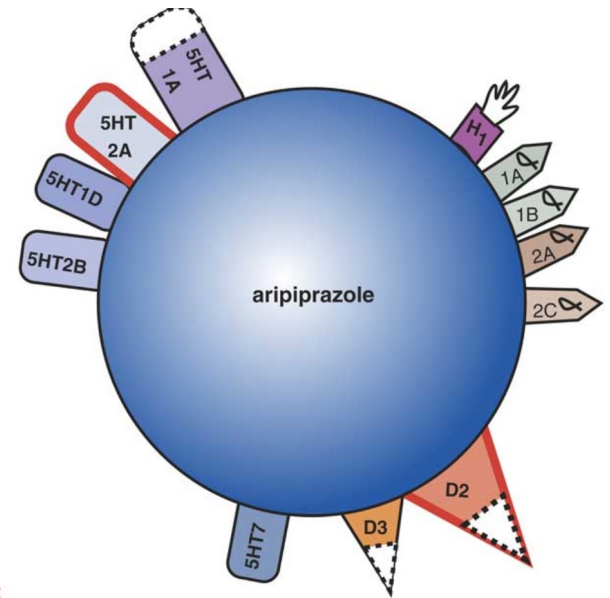
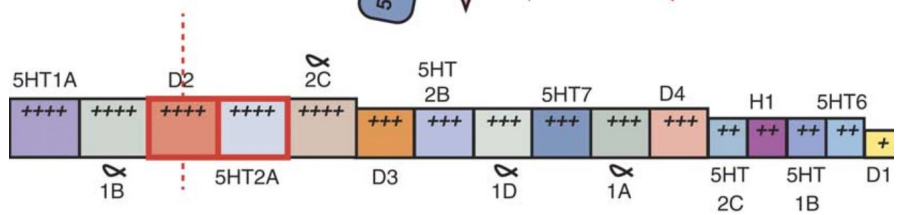
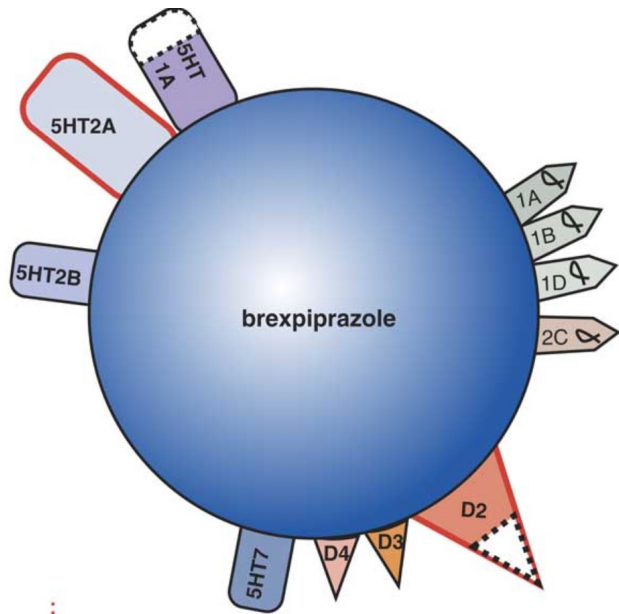
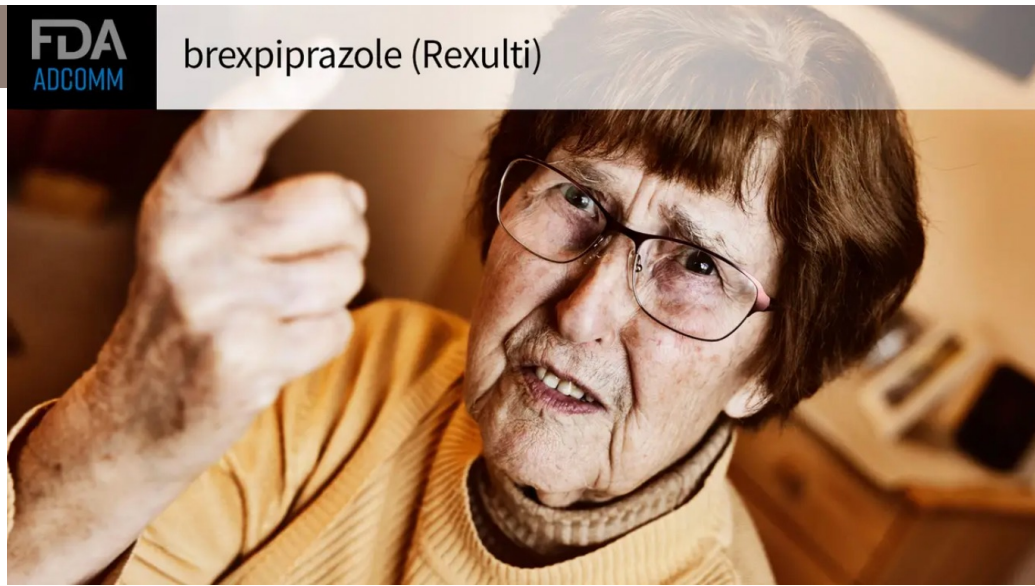


No. of patients	0	2	4	6	8	10	12
Placebo	116	114	114	112	105	105	103
Brexpiprazole	225	221	216	213	208	198	192

B CGI-S score as related to agitation



No. of patients	0	2	4	6	8	10	12
Placebo	116	114	114	112	105	105	103
Brexpiprazole	225	221	215	214	208	199	193



Conclusion

En conclusion, les cliniciens devraient personnaliser la prescription d'un APA basée sur une évaluation individualisée de la balance risque (tolérance) et les possibles bénéfices attendus. Ainsi, le choix de la molécule dépendra (*Dorey et al., 2021*):

- de l'évidence scientifique,
- de ses effets indésirables (profil de tolérance),
- de ses propriétés pharmacologiques (sédatifs, anti productifs...),
- de sa forme galénique (comprimé, solution buvable, LP), du nombre de prises par jour,
- du degré d'urgence : demi-vie longue ou courte (pour attendre le temps suffisant pour augmenter la posologie en cas d'inefficacité et bonne tolérance)
- des comorbidités, des coprescriptions et caractéristiques du patient (pouvant conditionner la tolérance de la molécule.): présence de lésions cérébro-vasculaires, présence de symptômes extrapyramidaux, présence d'un QT long pré existant, des paramètres métaboliques tels que la fonction rénale et hépatique et le poids.
- d'une réflexion éthique sur la situation clinique en fonction de la sévérité des troubles, de la gravité des pathologies sous-jacentes, des souhaits de la personne et de ses proches comme de l'équipe soignante