

D'un bon usage des neuroleptiques...

19 octobre 2011

Expert: Dr Stéphane Saillant, SPLIC

Animatrice: Dre Noelle Junod Perron, SMPR

- M.R., 37 ans, connu pour une schizophrénie paranoïde, a rompu tout suivi avec la psychiatrie, a arrêté son traitement il y a 6 mois et se présente car se sent persécuté par son assistant social... Et décrit parfois avoir entendre des voix, notamment dans des moments d'angoisse...
- Sur la base de votre évaluation, un traitement à base de neuroleptique semble s'imposer.
- Quelles sont les questions à (se) poser afin de choisir la bonne molécule?

Quelles questions avant traitement?

- Médication psychotrope antérieure
 - Dose, durée
 - Effets secondaires, expérience subjective
- Médication actuelle
 - interactions
- Co-morbidités
 - Syndrome métabolique? Glaucome? Prostatisme? Problèmes cardiaques?
- Consommation de substances
 - Opiacés? Méthadone?
- ECG: QT?

Quelle molécule choisir?

- Risperidone (Risperdal®)?
- Clozapine (Leponex®)?
- Quetiapine (Seroquel®)?
- Amisulpride (Solian®)?
- Haloperidol (Haldol®)?
- Aripiprazole (Abilify®)?
- Olanzapine (Zyprexa®)?

Quelles indications?

- **Schizophrénie**
- Episode **maniaque** du trouble bipolaire
- Particularités:
 - *Seroquel*[®]: épisode dépressif tr. bipolaire
 - *Risperdal*[®]: agitation dans démence
 - *Leponex*[®]: schizophrénie résistante, psychose Parkinson
 - *Serdolect*[®]: schizophrénie résistante

Action des neuroleptiques sur

Symptômes positifs

- Hallucinations auditives
- Idées délirantes de contrôle, d'influence
- Écho de la pensée
- Vol de la pensée
- Pensées imposées
- Discours désorganisé et incohérent
- Comportement catatonique

Symptômes négatifs

- Aboulie
- Apathie
- Ralentissement psychomoteur
- Émoussement affectif
- Troubles cognitifs
- Retrait social
- Perte d'intérêt

Haldol[®]

- Peu utilisé dans les troubles schizophréniques
- Efficace dans traitement de agitation, mais controversé
- Traitement de choix de l'état confusionnel
- Indications:
 - Agitation (del trem, pathologie cérébrale)
 - Tics dans Chorée de Huntington, Gilles de la Tourette
- « vieille » molécule bien connue, recul important, relative sécurité d'emploi
- Coût nettement inférieur aux NLA

Neuroleptiques Atypiques (NLA)

= Zyprexa[®], Risperdal[®], Seroquel[®], Leponex[®], Solian[®], Serdolect[®], Invega[®], Abilify[®]

- Avantages:
 - Action sur symptômes négatifs et cognitifs
 - (Relative) absence de symptômes extrapyramidaux
 - Moins d'effets secondaires
 - Meilleure tolérance clinique
- Le seul véritable atypique = Leponex[®]
- ⇒ CAVE: agranulocytose, surveillance hématologique régulière
- Efficacité supérieure des NLA (vs NL typiques) remise en question McEvoy 2006, Sikich 2008

Effets secondaires: petit rappel..

ANTIDOPAMINERGIQUES

⇒extrapyramidaux

- dystonie aiguë: 4-5%
- dyskésies tardives: 10-20%
- parkinsonisme, tremor
- akathisie: > 30%

ANTIHISTAMINIQUES

- sédation
- prise pondérale

ANTICHOLINERGIQUES

- rétention urinaire
- constipation
- sécheresse buccale
- vision trouble

ADRENERGIQUES

- hypotension
- tachycardie

Effets secondaires atypiques (1)

- Métaboliques:
 - prise pondérale
 - Hyperglycémie
 - Dyslipidémie
- Cardiaque: allongement QT, arythmies
- Extrapyramidaux → risperidone
- Dyskinésie tardive (DT)
- Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)
- Agranulocytose (1-2%) → clozapine
- Hyperprolactinémie → risperidone

Effets secondaires atypiques (2)

Prise pondérale/risque diabète

Leponex®
Zyprexa®



Seroquel®
Risperdal®

Abilify®

sédation

Leponex®
Zyprexa®
Seroquel®



Risperdal®

QT long

- QT long si:
 - QTc > 470ms (femmes)
 - QTc > 450ms (hommes)
- Peu de risque si 1 seule molécule
- Souvent si associations de psychotropes risqués
- Si > 500ms => stop NLA
- FR:
 - sexe féminin
 - bradycardie, pauses, FA
 - hypoK, hypoMg, hypoCa
- Risque ↗ si dose ↗
- Si situation à risque ⇒ contrôle QT 4-7 j. après introduction

Haldol®

Serdolect®

Leponex®, Invega®,
Risperdal®, Seroquel®
SAUF ABILIFY®



Dyskinésies tardives (DT)

= akathisie, mvts choréo-athétosiques, mvts bucco-linguaux

- Risque élevé chez l'âgé
- Risperdal® et Zyprexa® ++
- Attitude:
 - Dose la plus faible possible
 - interrompre le ttt ou changer de molécule
 - Remplacer le médicament par le Leponex®
 - Pas d'Akineton® en prévention
- Traitement:
 - **PAS d'Akineton®!**
 - Rivotril®
 - Toxine botulique
 - Tetrabenazine (Xenazine®)

Traitements des effets secondaires

- Dystonie aiguë → Akineton®
2-4mg 2-4x/j.
- Dyskinésie tardive → Rivotril®
- Akathisie → Inderal®
40-80mg/j.

Sd malin des neuroleptiques (SMN)

= fièvre, rigidité, instabilité autonome et confusion

- Laboratoire: ↑ des CK et leucocytes
- Traitement:
 - Stop neuroleptiques
 - BZD
 - dantrolène, bromocriptine

Comment choisir? (1)

Atypique



Leponex®

- Pas de différence nette entre les atypiques
- Association peu utile et risquée
- En cas d'échec, ad Leponex®

Comment choisir? (2)

- Eviter prise poids, diabète
- Éviter sédation importante
- Possibilité de **traitement dépôt**

Risperdal®

- Bonne compliance
- **ATCD extrapyramidaux** sous atypiques
- !! prise poids, sédation, diabète..
- **Échecs** des autres atypiques

Leponex®

Bonne pratique

- Dose la plus faible possible
- Agés + démence: probable ↑ risque AVC et mortalité
Trifiro 2007, Gill 2007, Schneider 2005, Wang 2005
- insuffisance hépatique:
 - ↓ dose atypique
- insuffisance rénale:
 - Zyprexa® ok
 - ↓ dose de Risperdal®
- Dosage sanguin:
 - Utile ++ pour NL typiques
 - Utile pour NLA dans but d'éviter surdosage et effets extrapyramidaux sévères
 - En cas de switch de per os <=> forme dépôt

Clozapine (Leponex®)

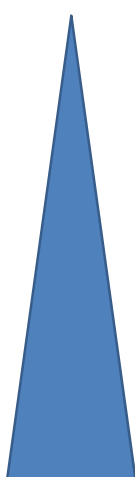

- Surveillance hématologique:
 - FSC avant traitement
 - 1x/semaine pendant 6 mois
 - 2x/mois pendant 6 mois
 - 1x/mois
- Pas de clozapine si agranulocytose antérieure
- **STOP** si:
 - 18^èes sem: leuco < 3000 + neutro < 1500
 - > 18^ème sem: leuco < 2500 + neutro < 1000
 - Thrombo < 50'000
 - Éosino < 3000

<i>molécule</i>	<i>fréquence</i>	<i>initial</i>	<i>maintien</i>
Zyprexa®	1x/j.	5-10mg	10-20mg/j.
Risperdal®	1x/j.	1-2mg	2-3mg/j.
Seroquel®	2x/j.	25mg	3-600mg/j.
Leponex®	2x/j.	25mg	3-600mg/j.
Abilify®	1x/j.	10-15mg	15-20mg/j.
Serdolect®	1x/j.	4mg	12-20mg/j.
Invega®	1x/j.	3mg	6-9mg/j.

Grossesse et allaitement?

- Données insuffisantes dans la littérature
- En principe OK si nécessité pendant la grossesse
- Risperdal®: peu de données, mais allaitement OK.
- **Pas** pendant l'allaitement:
 - Zyprexa®
 - Solian®
 - Leponex®
 - Serdolect®

Le prix?

Par jour de ttt en CHF (dose ≈ équivalente)		Par jour de ttt: <u>génériques</u> (dose ≈ équivalente)
Haldol® (0.80)		Seroquel®, Zyprexa®, Abilify®, Serdolect® et Invega® ⇒ pas de générique
Solian® (2.50)		
Risperdal® (3.40)		
Leponex® (4.10)		
Serdolect® (6.60)		amisulpride (1.60) (Solian®)
Seroquel® (6.70)		risperidone (1.80) (Risperdal®)
Invega® (7.60)		clozapine (3.20) (Leponex®)
Abilify® (7.80)		
Zyprexa® (8.10)		
		

Off-label (1)

= prescription en dehors de toute indication officielle

- ≈ 30%-50% des NLA sont prescrits off-label
Rosenheck 2001, Barbui 2004, Hodgson 2006
- Seroquel® et Zyprexa® les plus prescrits off-label
- Fréquent chez les enfants, adolescents et les âgés
- Prescription pour:
 - **Troubles anxieux**: TAG, TOC et PTSD
 - **Dépression** avec symptômes psychotiques
 - **Troubles du sommeil** (très peu d'études)
 - **Troubles de la personnalité** (BDL, schizotypique)

Off-label (2)

- Efficacité anxiolytique postulée en traitement d'adjonction (avec SSRI) de certains troubles anxieux:
 - Risperdal® pour le TOC, PTSD, Tourette Bruggeman 2001
 - Seroquel® pour le TAG
 - Haldol®, Zyprexa® et Seroquel® pour le TOC
Heyman 2006, Skapinakis 2006
- NLA dans traitement troubles anxieux:
 - Aucune évidence en monothérapie Heyman 2006
 - Très peu d'évidence en adjonction
 - Éventuellement 3^{ème} ligne, après échecs de SSRI/BZD et/ou psychothérapie

Littérature: données récentes

→ Aucune indication evidence-based!

- Bénéfice *léger* Abilify®, Zyprexa® et Risperdal® pour [agitation, psychose, et tr. comportements] dans démence.
- Efficacité Seroquel® dans TAG
- Efficacité Risperdal® dans TOC
- Indications **USA** pour Seroquel® et Abilify® pour ttt **adjonction** du trouble dépressif majeur
- **Pas** d'efficacité dans TCA ni abus substances ni troubles du sommeil

Maher 2011

Off-label ⁽³⁾

→ Si prescription off-label:

- cibler les symptômes
- faible dose
- courte durée
- Information au patient et consentement éclairé

Take-home neuroleptiques

2-3 molécules { 1-2 atypiques
Leponex®

- Peu de neuroleptique 1^{ère} génération
- Surveillance des effets extrapyramidaux
- Mauvaise indication dans troubles anxieux (pratique off-label) => prudence, prudence!

Références

- Stephen M. Stahl, *Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide*, Cambridge University Press, 2005-2006.
- Jean-François Delaloye et coll., *Médicaments, grossesse et lactation*, 3^{ème} édition, Editions Médecine et Hygiène, Genève, 2006.
- Aldo Calanca, *Vade-mecum de thérapeutique psychiatrique*, Editions Médecine et Hygiène, Genève, 2002.
- Barbui et al., *Off-label and non-classical prescriptions of antipsychotic agents in ordinary in-patient practice*, Acta psychiat Scand 2004;109: 275-278.
- Haw and Stubbs, *Off-label use of antipsychotics: are we mad?*, Expert Opin Drug Saf. (2007) 6(5):533-545.
- Maher et al., *Efficacy and Comparative Effectiveness of atypical antipsychotic medications for Off-Label uses in adults: a systematic review and meta-analysis*, JAMA, Sept. 28 2011 – vol. 306, N°12.
- Pies R., *Should psychiatrists use atypical antipsychotics to treat nonpsychotic anxiety?*, Psychiatry 2009, Vol.6, N°6, June.
- Vulink et al., *Review of atypical antipsychotics in anxiety*, Europ. Neuropsychopharm (2011) 21, 429-449.