

*Place des neuroleptiques et
anti-psychotiques chez le sujet âgé*

P. Frémont, C.H. de Lagny Marne La Vallée

I: Les neuroleptiques

Définition

NEUROLEPTIQUES CLASSIQUES

- Définition des neuroleptiques =rappel
- Classification française 3 grandes catégories :
 - 1- les sédatifs
 - 2- les incisifs
 - 3- les déshinibiteurs
- Le point de vue anglo-saxon

Neuroleptiques classiques

- → **les Phénothiazines** : LARGACTIL, MELLERIL, NOZINAN, TERCIAN, THERALENE
- → **les Butyrophénones** : HALDOL , ..
- → **les Benzamides** : TIAPRIDAL, SOLIAN
- → **les autres classes plus « modernes »** : LOXAPAC, ...

Mode d 'action des neuroleptiques classiques 1

- Les récepteurs Dopaminergiques: leur action se fait surtout sur les récepteurs D2.

Mode d'action des neuroleptiques classiques 2

- Les voies dopaminergiques:
 - Voie Nigro Striée ==> symptomatologie motrice
 - Voie Mésolimbique ==> symptomatologie positive
 - Voie Mésocorticale ==> symptomatologie négative
 - Voie Tubéroinfundibulaire ==> symptomatologie endocrinienne

Effets secondaires

1°/ Effets neurologiques :

- Syndrome Dyskinétique Aigu :
 - Dyskinésies Aiguës
 - Akathisie
 - Syndrome parkinsonnien
- Dyskinésies Tardives

Effets secondaires

2Autres effets secondaires non psychiatriques:

- Neurovégétatif
- Cardiaques
- Hématologiques
- Digestifs
- Endocriniens
- Dermatologiques
- Syndrome malin

Effets secondaires

3°/ Effets latéraux psychiatriques

- indifférence
- somnolence
- réactivation anxieuse
- troubles cognitifs
- dépression
- effets psychodysléptiques

*DIFFERENCE ENTRE NEUROLEPTIQUES
CLASSIQUES ET NOUVELLES
MOLECULES*

- Diminution des effets secondaires de type neurologique
- Mécanisme d'action.===> confusion apparente sur les dénominations :
 - neuroleptiques classiques
 - neuroleptiques atypiques
 - anti psychotiques

Molécules :

- RISPERDAL, ZYPREXA, CLOZAPINE, ABILIFY
(QUETIAPINE pas disponible en France)
- Points Communs : tolérance, diminution des troubles cognitifs chez le sujet jeune
voir amélioration des troubles cognitifs chez le schizophrène.

II: Les neuroleptiques
Place et Utilisation
Chez les Sujets Âgés

Les troubles psychiatriques chez les sujets âgés se rencontrent dans deux types de situations différentes:

- Le vieillissement des patients présentant des pathologies psychiatriques chroniques (les schizophrènes +++ et les patients bipolaires)
- L'apparition de troubles psychiatriques chez des patients jusque là sans antécédents . (ne se limitent pas à la démence)

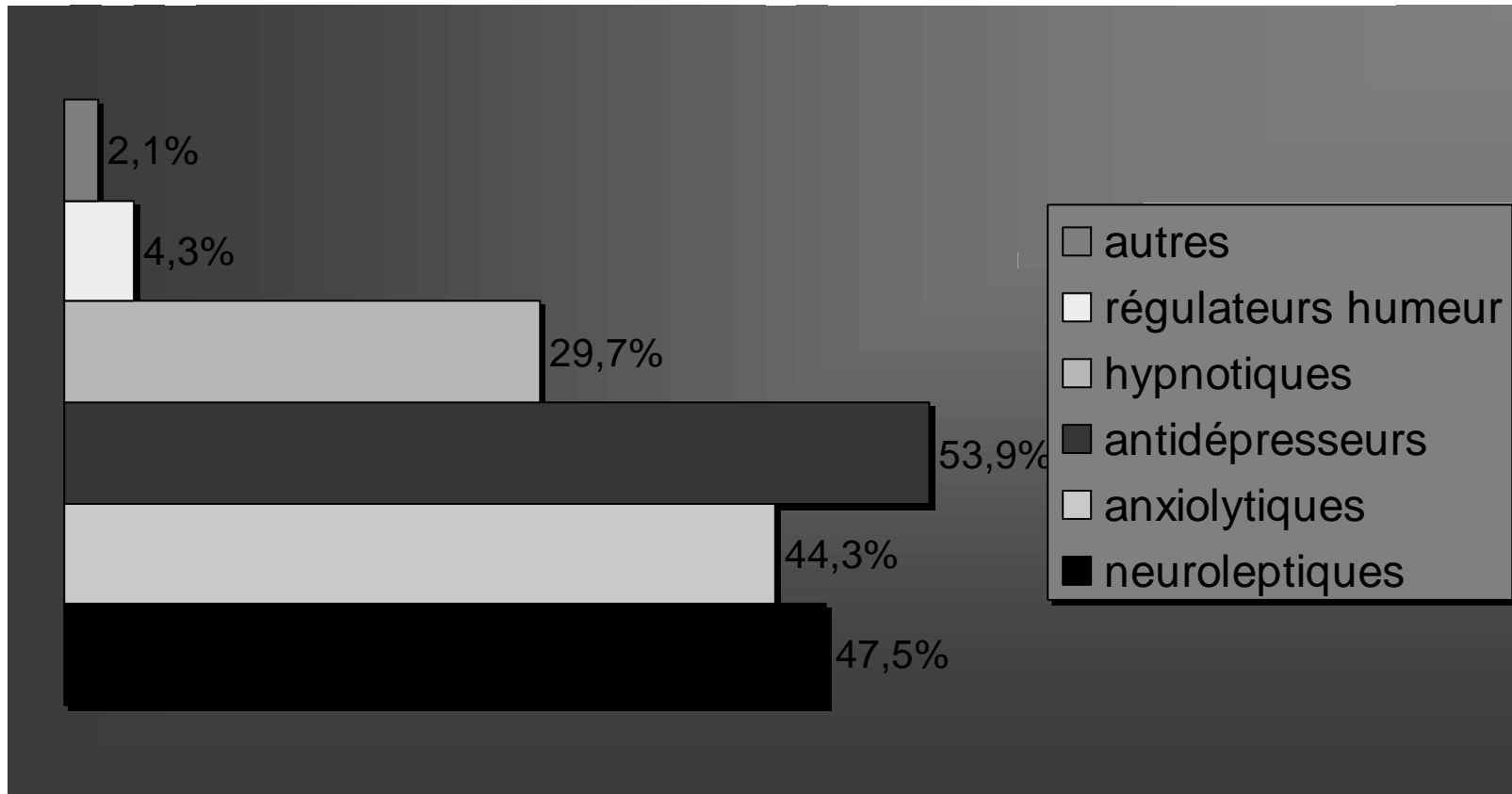
*Symptômes comportementaux et
psychologiques de la démence (SCPD)
générant le plus de prescriptions ?*

- Agressivité
- Agitation
- Délires, Hallucinations
- Anxiété
- Dépression
- Troubles du sommeil

*Enquête URCAM (9 régions) sur la
prescription d'anticholinestérasiques
en 2000/2001*

- Circonstances de découverte :
 - Troubles de la mémoire : 94.5%
 - Troubles du comportement : 49.6%
- Co-prescription pour 54.5% des patients :
 - Antidépresseurs : 54.3%
 - Neuroleptiques : 29.5%

Psychotropes à l'inclusion



*Psychotropes à l'inclusion/
Neuroleptiques Typiques*

	189	100% (28.8*)
Tiapridal	78	41.3% (11.9)
Haldol	36	19.0% (5.5)
Tercian	27	14.3% (4.1)
Theralène	14	7.4% (2.1)
Loxapac	12	6.3% (1.8)

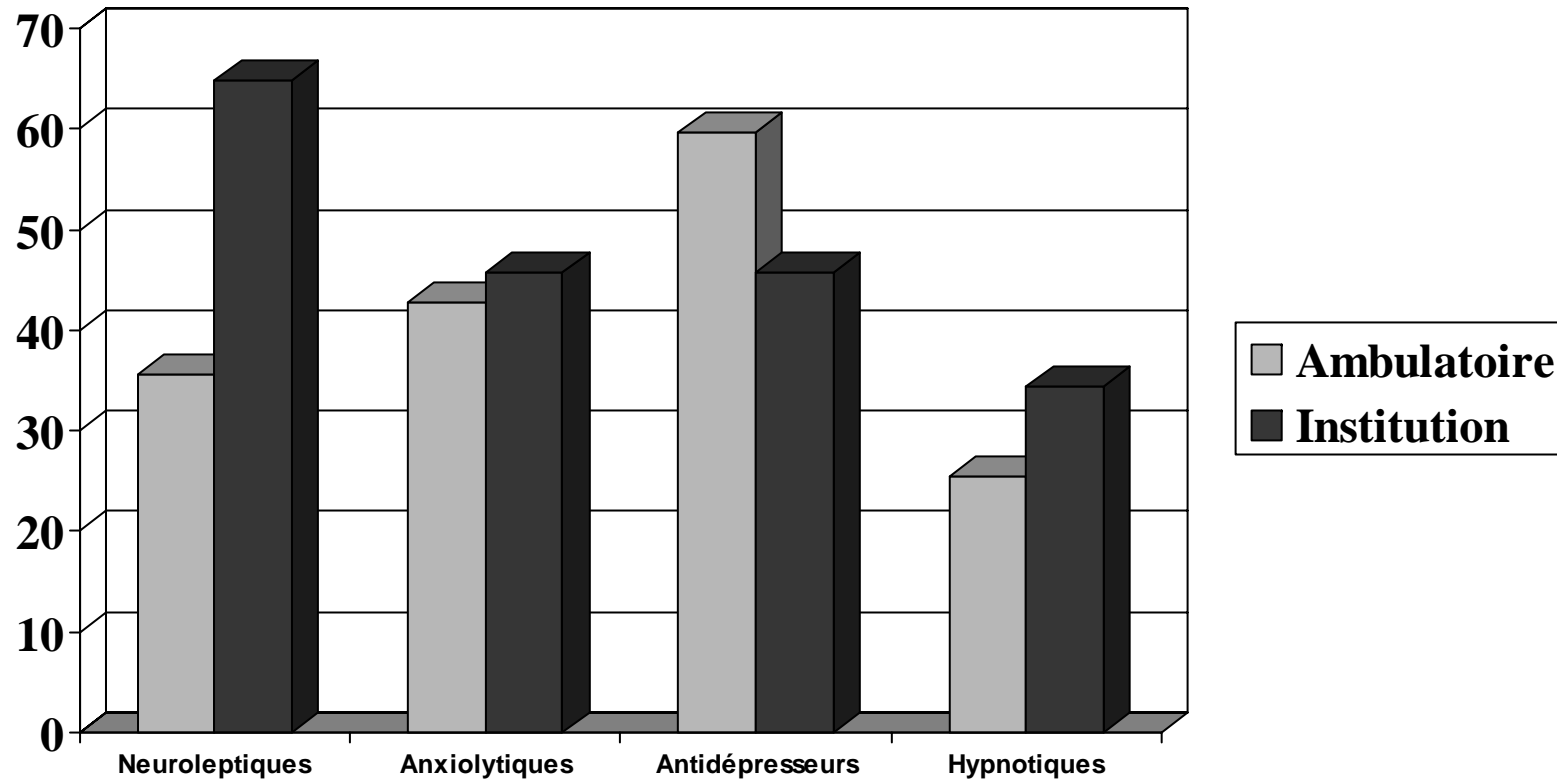
* Par rapport population totale

*Psychotropes à l'inclusion/
Antipsychotiques Atypiques*

	144	100% (21.9*)
Risperidone	115	79.8% (17.5)
Olanzapine	21	14.6% (3.2)

* Par rapport population totale

Prescription de psychotropes (%) en fonction du statut résidentiel



Norvège Ngaard (2004):

The use of psychotropic drugs in nursing homes

Ils comparent 1985 (N=1247) et 1996/97 (N=1035):

- *de 1985 à 1996/97 : augmentation de 52 à 57% de la prescription de psychotropes*
- *Neuroleptiques : de 33 à 22%,*
- *Anxiolytiques : de 11 à 16%*
- *Hypnotiques : de 11 à 14%*
- *Antidépresseurs : de 12 à 31%.*
- *Ceux qui en prennent deux ou plus : de 23 à 32%*

Habitudes concernant la conduite des traitements neuroleptiques

- L'utilisation de faibles doses
- La durée du traitement
- L'extension de leur utilisation

*Utilisation des Neuroleptiques chez les
P.A. (US experience 1998-1999)*

- Démence : 30%
- Dépression : 21%
- Schizophrénie : 18%
- Troubles bipolaires : 9%
- Autres : 22%

*Lovheim H, Sandman PO, Kallin K, Karlsson S, Gustafson Y.
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 Dec;18(4):713-26.*

Conclusions: Antipsychotic drug treatment of old people with cognitive impairment in geriatric care is common, and determined not only by the patient's symptoms but also by factors related more closely to the caregiver and the caring situation. These findings raise important questions about the indications for drug treatment in relation to the patient's quality of life.

Alanen HM, Finne-Soveri H, Noro A, Leinonen E. Use of antipsychotics among nonagenarian residents in long-term institutional care in Finland. Age Ageing. 2006 Sep;35(5):508-13.

CONCLUSIONS: Antipsychotic medication use in nonagenarians in long-term institutions was common and seemed in many cases to be associated with residents' negative attitudes to others. Querulous residents received antipsychotics more commonly than those with good social skills. Clearly defined indications may not be fulfilled in many cases, and an evaluation of treatment may be lacking. These may indicate that in Finland, there could be a considerable gap between antipsychotic medication recommendations and actual clinical practice.

Nombreuses études sur les antipsychotiques dans la démence :

Tariot 2004 « Efficacy of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia » :

- *Revue de la littérature : risperidone, quetiapine, olanzapine, aripiprazole*
- *Conclusion: « atypical antipsychotics are efficacious for treatment of agitation in dementia »*

L'alerte de l'Afssaps

- L'olanzapine : intérêt ? et risques
- La rispéridone : intérêt ? et risques
- Les autres neuroleptiques : risques similaires ?

FDA avril 2005:

- Alerte sur les risques de décès / groupe placebo: risque 1,6 à 1,7 (4,5% /2,6%)
- Dans les études beaucoup de patients sont au stade sévère de la maladie
- Efficacité: 20% > au placebo

=> Efficaces mais dernier recours

Gill 2005 « Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study »:

- *Sur 32 710 plus de 65 ans déments : 17 845 sous atypique /14,865 sous classique*
- *Le risque d'AVC est le même dans les deux populations*

Herrmann 2004 « Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents » Etude rétrospective :

- *Patients sous classiques : N=1 015*
- *Patients sous risperidone : N= 6 964*
- *Patients sous olanzapine : N=3 421*

CONCLUSIONS: Olanzapine and risperidone use were not associated with a statistically significant increased risk of stroke compared with typical antipsychotic use.

*Pays bas: Straus (2004) Antipsychotics
and the risk of sudden cardiac death*

*Etude Prospective (issue d'un suivi de
cohorte) de 1995 à 2001:*

- *Neuroleptiques 3 fois plus de Mort subite
(particulièrement butyrophenone) surtout
dans des indications autre que la
schizophrénie (même à petite dose)*

*Nasrallah (2004) Am J Geriatr
Psychiatry*

Lower mortality in geriatric patients receiving risperidone and olanzapine versus haloperidol: preliminary analysis of retrospective data.

- Méthode: mortalité sur deux ans des patients de plus de 65 ans recevant haloperidol (N=299) ou un atypique (risperidone ou olanzapine)(N= 1 254)
- Résultats: décès 64 patients dans le groupe haloperidol (21.4%) / 61 patients dans le groupe des atypiques (4.75%)

Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. N Engl J Med. 2005 Dec 1;353(22):2335-41.

CONCLUSIONS: If confirmed, these results suggest that conventional antipsychotic medications are at least as likely as atypical agents to increase the risk of death among elderly persons and that conventional drugs should not be used to replace atypical agents discontinued in response to the FDA warning.

Trifiro G, Verhamme KM, Ziere G, Caputi AP, Ch Stricker BH, Sturkenboom MC. All-cause mortality associated with atypical and typical antipsychotics in demented outpatients. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006 Oct 12;

CONCLUSIONS: Conventional antipsychotic drug should be included in the FDA's Public Health advisory, which currently warns only of the increased risk of death with the use of atypical antipsychotics in elderly demented persons.

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

Les antipsychotiques sont indiqués dans:

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

*Les antipsychotiques sont parfois
indiqués dans:*

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

*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

*Quels neuroleptiques ou
antipsychotiques atypiques ?*

En première ligne les antipsychotiques atypiques

Concertation professionnelle sur le traitement de l'agitation, de l'agressivité, de l'opposition et des troubles psychotiques dans les démences

M BENOIT, C ARBUS, F BLANCHARD, V CAMUS, V CERASE,
J-P CLEMENT, P FREMONT, O GUERIN, C HAZIF-THOMAS,
F JEANBLANC, C LAFONT, O MOREAUD, M PEDRA, M PONCET,
S RICHARD-HARSTON, A-S RIGAUD, M-E SOTO-MARTIN,
J TOUCHON, B VELLAS, L-J FITTEN, P ROBERT

Revue de gériatrie, Tome 31, n°9, publication acceptée.

Sous presse : à paraître en novembre 2006.

Traitements médicamenteux

- Le traitement ne sera pas instauré si le symptôme :
 - a une origine somatique (par exemple douleur)
 - a une origine iatrogène
 - a répondu à des interventions non médicamenteuses environnementales, thérapies comportementales.
- Le traitement sera instauré pour réduire les symptômes altérant la qualité de vie du patient ou mettant en péril sa sécurité ou celle de son entourage.

On s'assurera que le patient bénéficie d'un traitement spécifique de la maladie (IACHe et/ou mémantine).
- S'agissant de prescriptions hors AMM ou ayant fait l'objet d'avis de précaution des autorités de santé (AFSSAPS) .

Traitements médicamenteux

Symptômes cibles (1) :

• Troubles psychotiques aigus	<ul style="list-style-type: none">•neuroleptique injectable à action immédiate si refus du traitement <i>per os</i> et risque immédiat pour le patient et/ou l'entourage (dose minimale efficace)•assorti d'une surveillance rapprochée (état de conscience, cardiovasculaire et neurologique)•réévaluation de la prescription toutes les six heures
Troubles psychotiques subaigus ou chroniques	<ul style="list-style-type: none">•rispéridone 0,25 à 2 mg par jour en deux prises.
Agitation avec irritabilité	<ul style="list-style-type: none">•Mirtazapine (15-45mg/jour) ou ISRS

Traitements médicamenteux

•Symptômes cibles (2) :

• Agitation avec anxiété	• en aigu oxazépan à doses faibles (15 mg) puis relais par ISRS
Agitation nocturne (troubles du sommeil, inversion du rythme nyctéméral)	• renforcement des synchronisateurs externes et mirtazapine ou miansérine ou zopiclone
Agitation aiguë sans troubles psychotiques	• souvent contexte réactionnel qui cède grâce à des mesures non pharmacologiques
Agressivité, comportements d'opposition	• ISRS (contexte fréquent de trouble thymique), rispéridone

Conclusion :

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

- ***Notion de bénéfice/risque +++***

=> Les Antipsychotiques doivent être réservés dans la démence:

- ***Soit aux épisodes aigus pour quelques heures ou au plus quelques jours***
- ***soit aux BPSD chronique sévères lorsque le patient est un danger pour lui-même ou les autres dans ce cas =>évaluer les facteurs de risques cérébrovasc et cardiovasc et surveiller ++ le patient pendant toute le durée du traitement***

Enfin : les anticholinestérasiques sont des traitements de première intention dans la démence et ils ont un impact ++ sur les troubles du comportement