



« Sommeil, dépression, démence, anxiété, les antipsychotiques atypiques, remède universel ? »

**Formation continue du Remed
Jeudi 26 avril 2018**

Dre. Marie Besson, CC
Unité de psychopharmacologie clinique
HUG



Rauwolfia serpentina

- *Rauwolfia serpentina* utilisée dans la médecine traditionnelle indienne pour son effet apaisant chez les personnes souffrant du «mal de la lune» ou «lunatiques»
- 1931: plusieurs substances de la racine isolées: effet hypnotique et hypotenseur
- 1950 chimie bâloise: extraction de la reserpine et observation de ses effets dans la schizophrénie.

1950: Antipsychotiques typiques

Bloquent les récepteurs dopaminergiques

Efficaces sur les symptômes positifs

Effets extrapyramidaux

1970: Antipsychotiques atypiques

Inhibition « balancée » des récepteurs
dopaminergiques et sérotoninergiques

Efficaces sur les symptômes négatifs?

Meilleure marge thérapeutique

« Dirty drugs »

Effects of Antipsychotics on Neurotransmitters/Receptors*

	Chlorpromazine	Methotrimeprazine	Pericyazine	Pipotiazine	Thioridazine	Fluphenazine	Perphenazine	Thioproperazine	Trifluoperazine	Haloperidol	Loxapine
D ₁ blockade	+++	?	?	?	+++	+++	+++	?	+++	+++	+++
D ₂ blockade	+++	+++	++++	+++++	+++++	+++++	++++	+++++	+++++	+++++	++++
D ₃ blockade	++++	?	?	+++++	++++	+++++	?	++++	?	++++	?
D ₄ blockade	++++	?	?	?	++++	++++	?	+++	+++	+++++	++++
H ₁ blockade	+++	+++++	?	?	+++	+++	++++	?	++	+	+++
M ₁ blockade	+++	?	?	?	++++	+	+	?	+	+	++
α ₁ blockade	++++	?	?	?	++++	+++	+++	?	+++	+++	+++
β ₂ blockade	++	?	+	?	+	+	++	+	+	+	+
5-HT _{1A} blockade	+	+++	?	++	+	+	+	?	+	+	+
5-HT _{2A} blockade	++++	++++	?	+++	++++	++++	++++	++	++++	+++	++++
DA reuptake block	+	?	?	?	+	+	+	?	?	+	?

	Molindone	Pimozide	Flupenthixol	Thiothixene	Zuclopenthixol	Clozapine	Risperidone	Olanzapine	Quetiapine	Ziprasidone	Aripiprazole
D ₁ blockade	+	++	++++	++	+++++	+++	+++	+++	+	+++	?
D ₂ blockade	++++	++++	++++	+++++	+++++	++	+++++	+++	++	++++	+++++(A)
D ₃ blockade	?	++++	++++	?	?	++	++	++++	++	++++	+++++
D ₄ blockade	+	+++	?	?	++++	++++	+++++	++++	-	+++	+++
H ₁ blockade	+ -	+	+++	+++	+++	++++	+++	++++	++++	+++	+++
M ₁ blockade	-	+	+++	+	++	+++	+? -	++++	+	+	-
α ₁ blockade	+	+++	+++	++	++++	+++	++++	+++	++++	+++	+++
β ₂ blockade	++	++	++	++	++	+++	++++	++	+++	+ -	?
5-HT _{1A} blockade	+	+? -	+	+	+	++	++	+	++	++++	++++(A)
5-HT _{2A} blockade	+	+++	++++	+++	++++	++++	+++++	++++	+++	+++++	++++
DA reuptake block	?	++	++	?	++	+ -	+	?	?	?	?

*The effects of Clozapine, Risperidone, Olanzapine, Quetiapine, Ziprasidone and Aripiprazole are not shown in this table.

Elargissement de l'indication/utilisation off label

- Trouble bipolaire (manie)
- Pathologies « réfractaires » au traitement médicamenteux
- Troubles du sommeil
- Anxiété
- Démence
- Troubles de la personnalité
- Episode dépressif majeur
- Evidences d'efficacité peu nombreuses
- Effets indésirables

Antipsychotiques atypiques

Epidémiologie de la prescription off-label

Revue de la littérature 2000-2015

	Adultes	Enfants/ados	Personnes âgées
Fréquence	40-75%	36-93%	22-86%
Molécule (s)	Quétiapine	Risperidone Aripiprazole	Non mentionné
Indication	Sommeil Anxiété Dépression Agitation	TDHA Anxiété Dépression	Agitation

Antipsychotiques atypiques chez personnes âgées institutionnalisées

Table 4

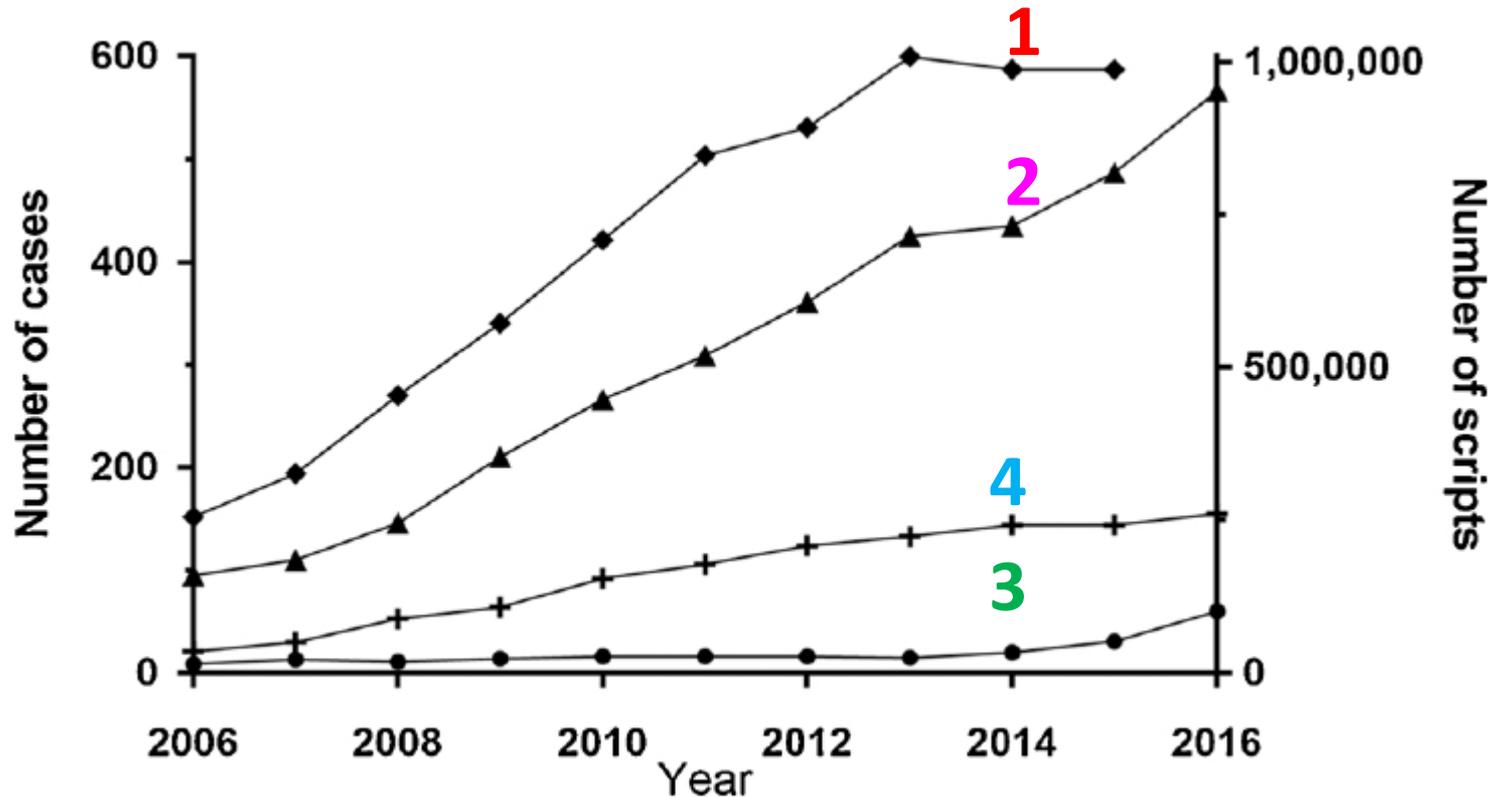
Prevalence of off-label and evidence-based use of second-generation antipsychotics among elderly nursing home residents in the United States^a

Usage and agent	Unweighted N	Weighted N	Weighted %	95% CI
Off-label use				
Overall	2,356	266,678	86.3	84.8–87.8
Clozapine	6	646	36.3	8.2–64.3
Olanzapine	798	90,721	82.7	79.9–85.5
Risperidone	850	91,880	87.9	85.6–90.3
Quetiapine	656	78,634	91.7	89.5–93.9
Ziprasidone	47	5,310	86.4	76.5–96.4
Aripiprazole	49	5,156	53.8	40.9–66.8
Evidence-based use				
Overall	1,586	175,911	56.9	54.7–59.1
Clozapine	11	1,136	63.8	35.7–91.8
Olanzapine	760	84,829	77.3	74.2–80.4
Risperidone	765	79,453	76.0	72.9–79.2
Quetiapine	73	7,647	8.9	6.6–11.3
Ziprasidone	10	326	13.6	3.8–23.5
Aripiprazole	34	831	40.7	28.1–53.4

^a Numbers and percentages may not add to the overall total because more than one medication may be reported per patient.

Quétiapine

prescription (1), overdose (2), détournement d'usage (3) & mortalité (4) 2006-2016



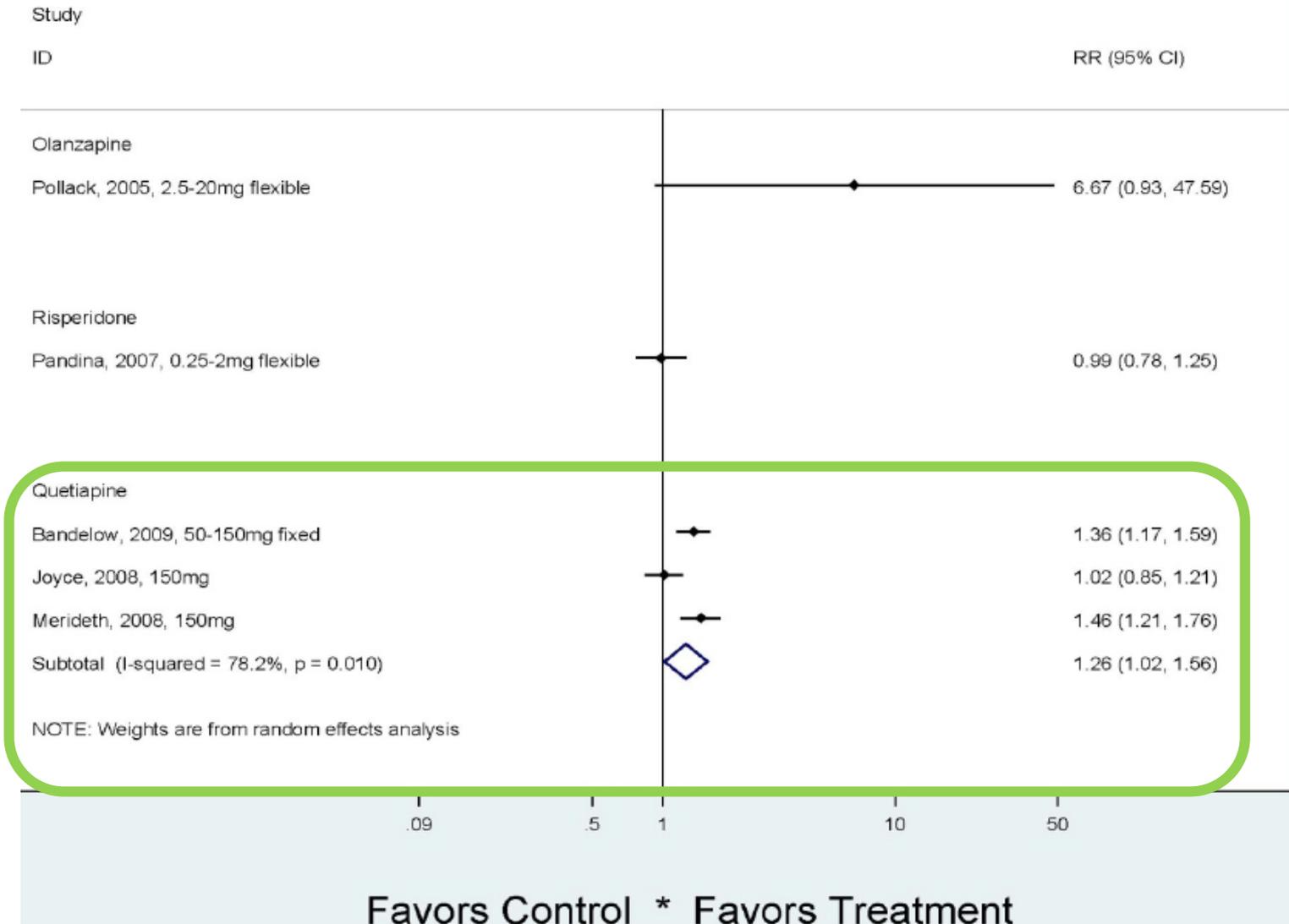
Données d'efficacité

Table A. Summary of strength of evidence of efficacy, by drug and condition

	Aripiprazole	Olanzapine	Quetiapine	Risperidone
Anxiety				
- generalized anxiety disorder	O	-	++	-
Anxiety				
- social phobia	O	+	-	O
Attention Deficit/Hyperactivity Disorder				
-no co-occurring disorders	O	O	O	+
Attention Deficit/Hyperactivity Disorder				
-bipolar children	-	O	O	O
Attention Deficit/Hyperactivity Disorder				
-mentally retarded children	O	O	O	+
Dementia overall	++	+	+	++
Dementia psychosis	+	+-	+-	++
Dementia agitation	+	++	+-	++
Depression				
-MDD augmentation of SSRI/SNRI	++	+	++	++
Depression				
-MDD: Monotherapy	O	-	++	O
Eating Disorders	O	--	-	O
Insomnia	O	O	-	O
Obsessive Compulsive Disorder				
-augmentation of SSRI	O	+	--	++
Obsessive Compulsive Disorder				
-augmentation of citalopram	O	O	+	+
Personality Disorder				
-borderline	+	+-	+	O
Personality Disorder				
-schizotypal	O	O	O	+-
Post Traumatic Stress Disorder	O	+-	+	++
Substance Abuse alcohol	--	-	-	O
Substance Abuse cocaine	O	-	O	-
Substance Abuse methamphetamine	-	O	O	O
Substance Abuse methadone clients	O	O	O	-
Tourette's Syndrome	O	O	O	+

Maglione M, Ruelaz Maher A, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, Roth B, Hilton L, Suttrop MJ, Ewing BA, Motala A, Perry T. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 43. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS290-2007-10062- 1.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2011. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

Anxiété: % de répondeurs

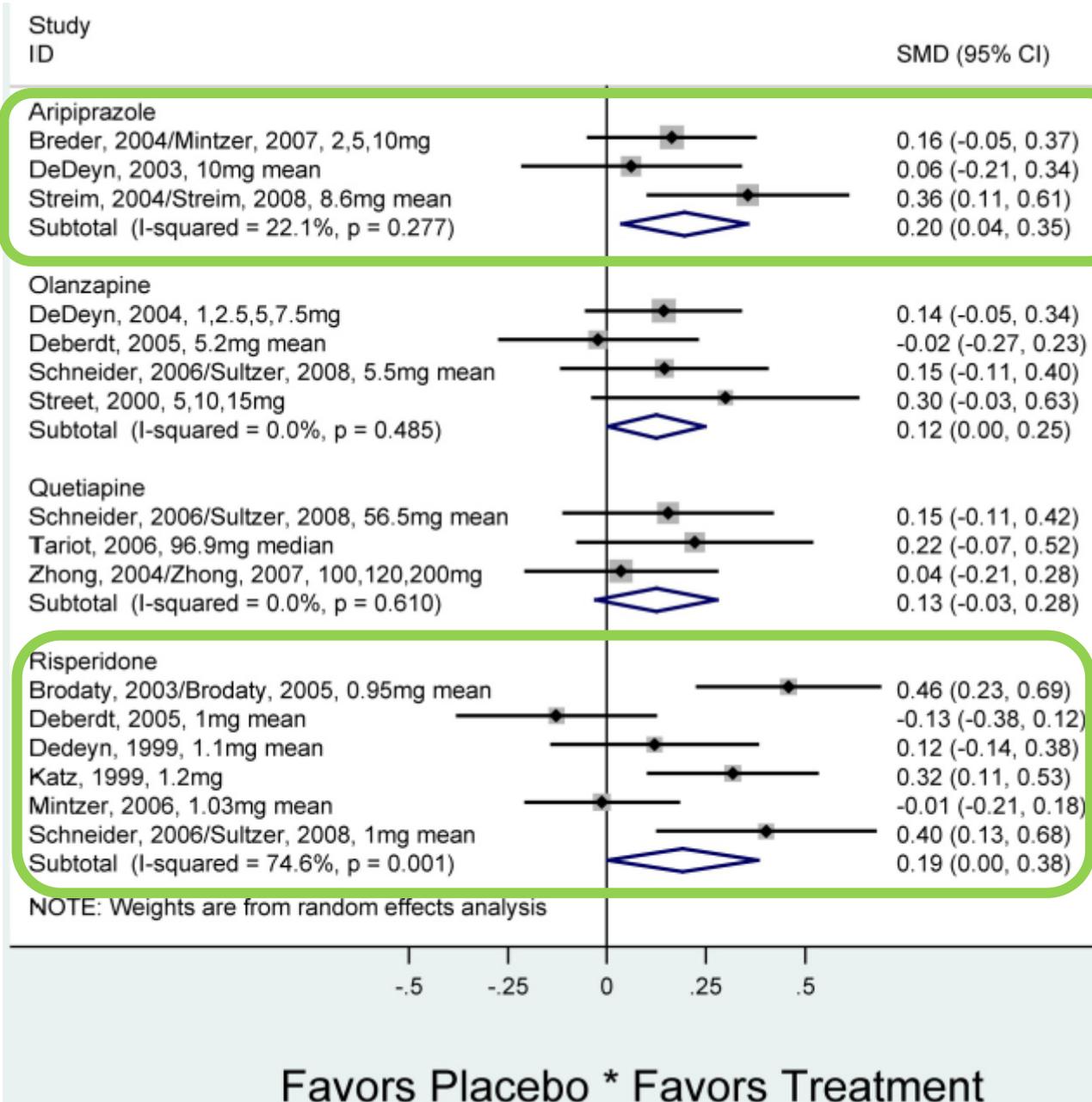


Données d'efficacité

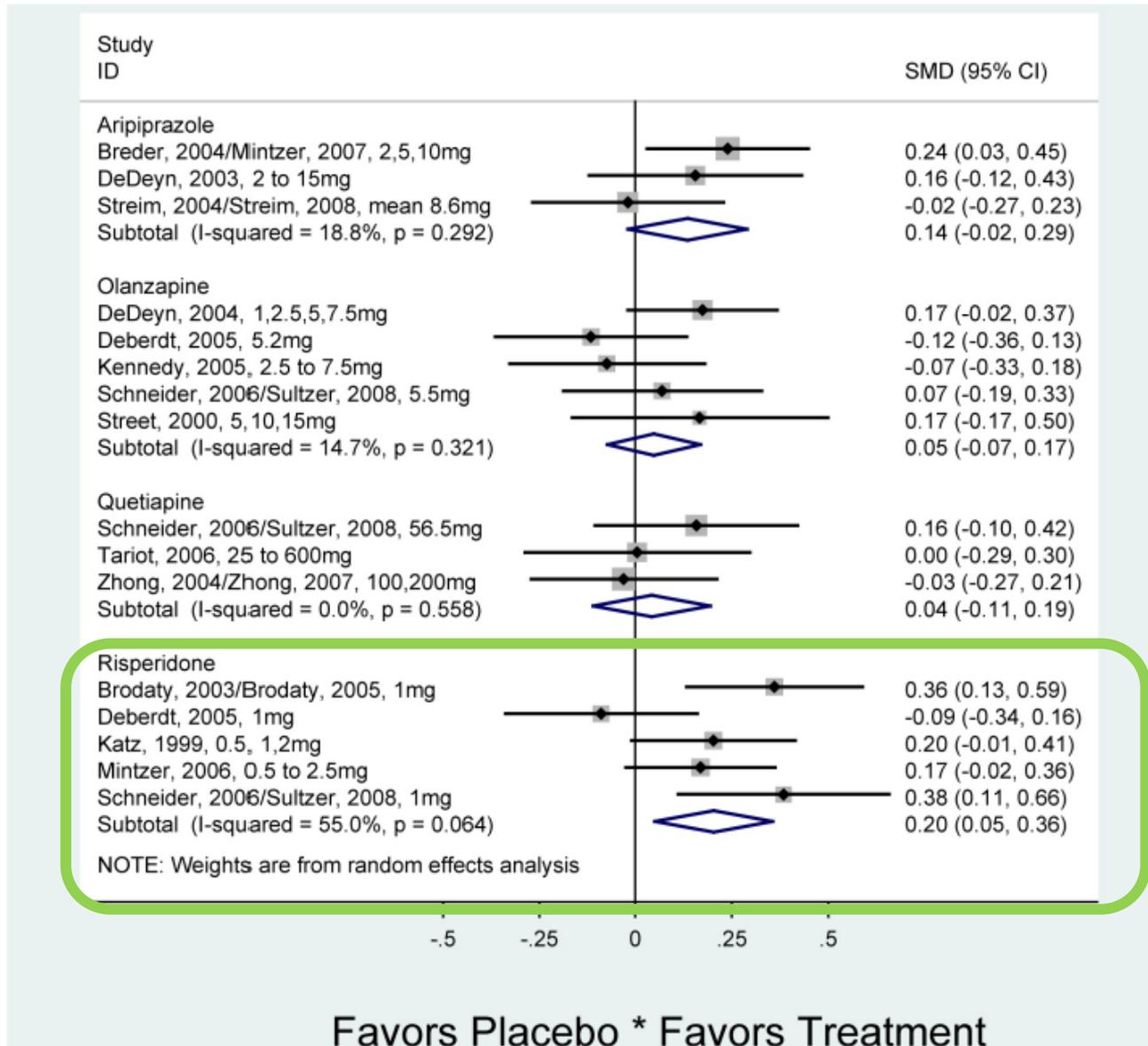
Table A. Summary of strength of evidence of efficacy, by drug and condition

	Aripiprazole	Olanzapine	Quetiapine	Risperidone
Anxiety				
- generalized anxiety disorder	O	-	++	-
Anxiety				
- social phobia	O	+	-	O
Attention Deficit/Hyperactivity Disorder				
-no co-occurring disorders	O	O	O	+
Attention Deficit/Hyperactivity Disorder				
-bipolar children	-	O	O	O
Attention Deficit/Hyperactivity Disorder				
-mentally retarded children	O	O	O	-
Dementia overall	++	+	+	++
Dementia psychosis		+/-	+/-	++
Dementia agitation	+	++	+/-	++
Depression				
-MDD augmentation of SSRI/SNRI	++	+	++	++
Depression				
-MDD: Monotherapy	O	-	++	O
Eating Disorders	O	--	-	O
Insomnia	O	O	-	O
Obsessive Compulsive Disorder				
-augmentation of SSRI	O	+	--	++
Obsessive Compulsive Disorder				
-augmentation of citalopram	O	O	+	+
Personality Disorder				
-borderline	+	+/-	+	O
Personality Disorder				
-schizotypal	O	O	O	+/-
Post Traumatic Stress Disorder	O	+/-	+	++
Substance Abuse alcohol	--	-	-	O
Substance Abuse cocaine	O	-	O	-
Substance Abuse methamphetamine	-	O	O	O
Substance Abuse methadone clients	O	O	O	-
Tourette's Syndrome	O	O	O	+

Démence: amélioration globale



Démence: psychose



Données d'efficacité

Table A. Summary of strength of evidence of efficacy, by drug and condition

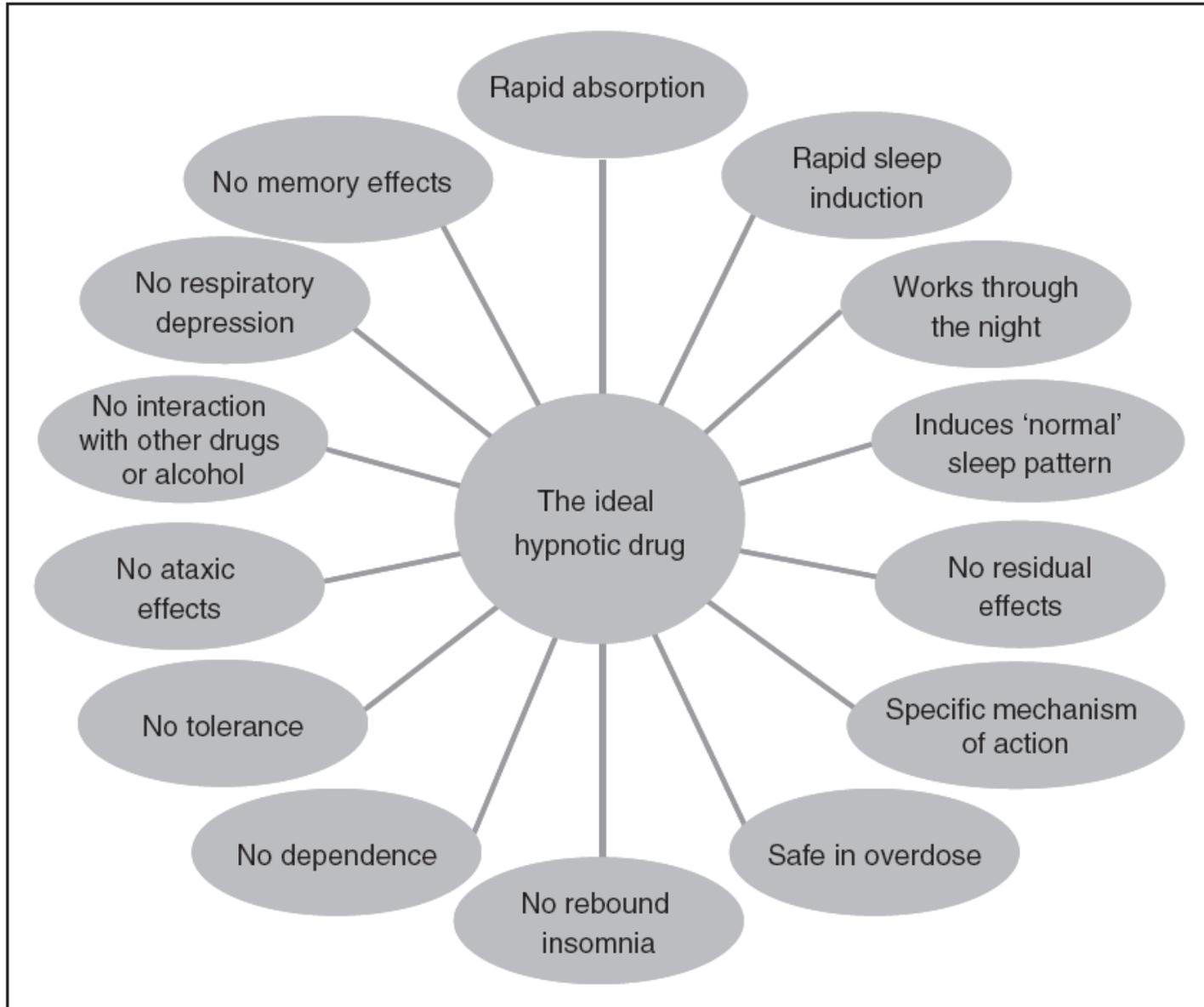
	Aripiprazole	Olanzapine	Quetiapine	Risperidone
Anxiety				
- generalized anxiety disorder	O	-	++	-
Anxiety				
- social phobia	O	+	-	O
Attention Deficit/Hyperactivity Disorder				
-no co-occurring disorders	O	O	O	+
Attention Deficit/Hyperactivity Disorder				
-bipolar children	-	O	O	O
Attention Deficit/Hyperactivity Disorder				
-mentally retarded children	O	O	O	+
Dementia overall	++	+	+	++
Dementia psychosis	+	+-	+-	++
Dementia agitation	+	++	+-	++
Depression				
-MDD augmentation of SSRI/SNRI	++	+	++	++
Depression				
-MDD: Monotherapy	O	-	++	O
Eating Disorders	O	--	-	O
Insomnia	O	O	-	O
Obsessive Compulsive Disorder				
-augmentation of SSRI	O	+	--	++
Obsessive Compulsive Disorder				
-augmentation of citalopram	O	O	+	+
Personality Disorder				
-borderline	+	+-	+	O
Personality Disorder				
-schizotypal	O	O	O	+-
Post Traumatic Stress Disorder	O	+-	+	++
Substance Abuse alcohol	--	-	-	O
Substance Abuse cocaine	O	-	O	-
Substance Abuse methamphetamine	-	O	O	O
Substance Abuse methadone clients	O	O	O	-
Tourette's Syndrome	O	O	O	+

Données d'efficacité

Table A. Summary of strength of evidence of efficacy, by drug and condition

	Aripiprazole	Olanzapine	Quetiapine	Risperidone
Anxiety				
- generalized anxiety disorder	O	-	++	-
Anxiety				
- social phobia	O	+	-	O
Attention Deficit/Hyperactivity Disorder				
-no co-occurring disorders	O	O	O	+
Attention Deficit/Hyperactivity Disorder				
-bipolar children	-	O	O	O
Attention Deficit/Hyperactivity Disorder				
-mentally retarded children	O	O	O	+
Dementia overall	++	+	+	++
Dementia psychosis	+	+/-	+/-	++
Dementia agitation	+	++	+/-	++
Depression				
-MDD augmentation of SSRI/SNRI	++	+	++	++
Depression				
-MDD: Monotherapy	O	-	++	O
Eating Disorders	O	--	-	O
Insomnia	O	O	-	O
Obsessive Compulsive Disorder				
-augmentation of SSRI	O	+	--	++
Obsessive Compulsive Disorder				
-augmentation of citalopram	O	O	+	+
Personality Disorder				
-borderline	+	+/-	+	O
Personality Disorder				
-schizotypal	O	O	O	+/-
Post Traumatic Stress Disorder	O	+/-	+	++
Substance Abuse alcohol	--	-	-	O
Substance Abuse cocaine	O	-	O	-
Substance Abuse methamphetamine	-	O	O	O
Substance Abuse methadone clients	O	O	O	-
Tourette's Syndrome	O	O	O	+

Le somnifère idéal...

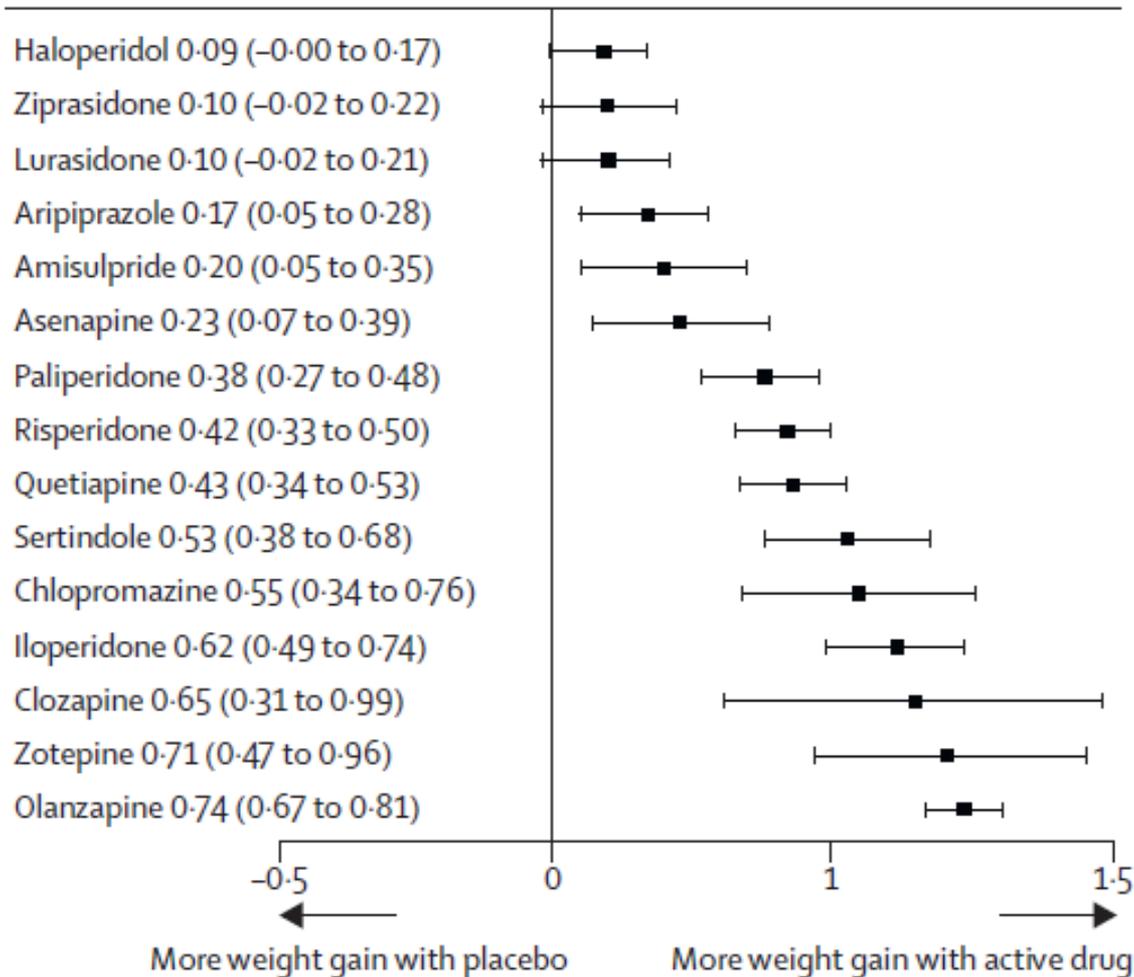


Effets indésirables

Antipsychotiques typiques	Antipsychotiques atypiques
Effets extrapyramidaux	Effets extrapyramidaux
Sédation	Sédation
Prise de poids	Prise de poids & syndrome métabolique
Hypotension	Hypotension
Prolongement de l'intervalle QT	Prolongement de l'intervalle QT
Hyperprolactinémie	Hyperprolactinémie
↓ Seuil épileptogène	↓ Seuil épileptogène

Antipsychotiques: prise de poids

B Weight gain SMD (95% CrI)



Syndrome métabolique

- **Syndrome métabolique: 48% vs 29% population générale**

Nord J Psychiatry. 2011 Oct;65(5):345-52

- **Risque augmenté de près de 3x, sous antipsychotiques**

Nord J Psychiatry. 2011 Oct;65(5):345-52

- **Risque de diabète à 12 mois ↑ de 3x sous Olanzapine & de 7x sous Clozapine.**

Drug Saf. 2017 Sep;40(9):771-781

- **Risque d'HTA de 20% sous olanzapine et quétiapine**

Drug Saf. 2017 Sep;40(9):771-781

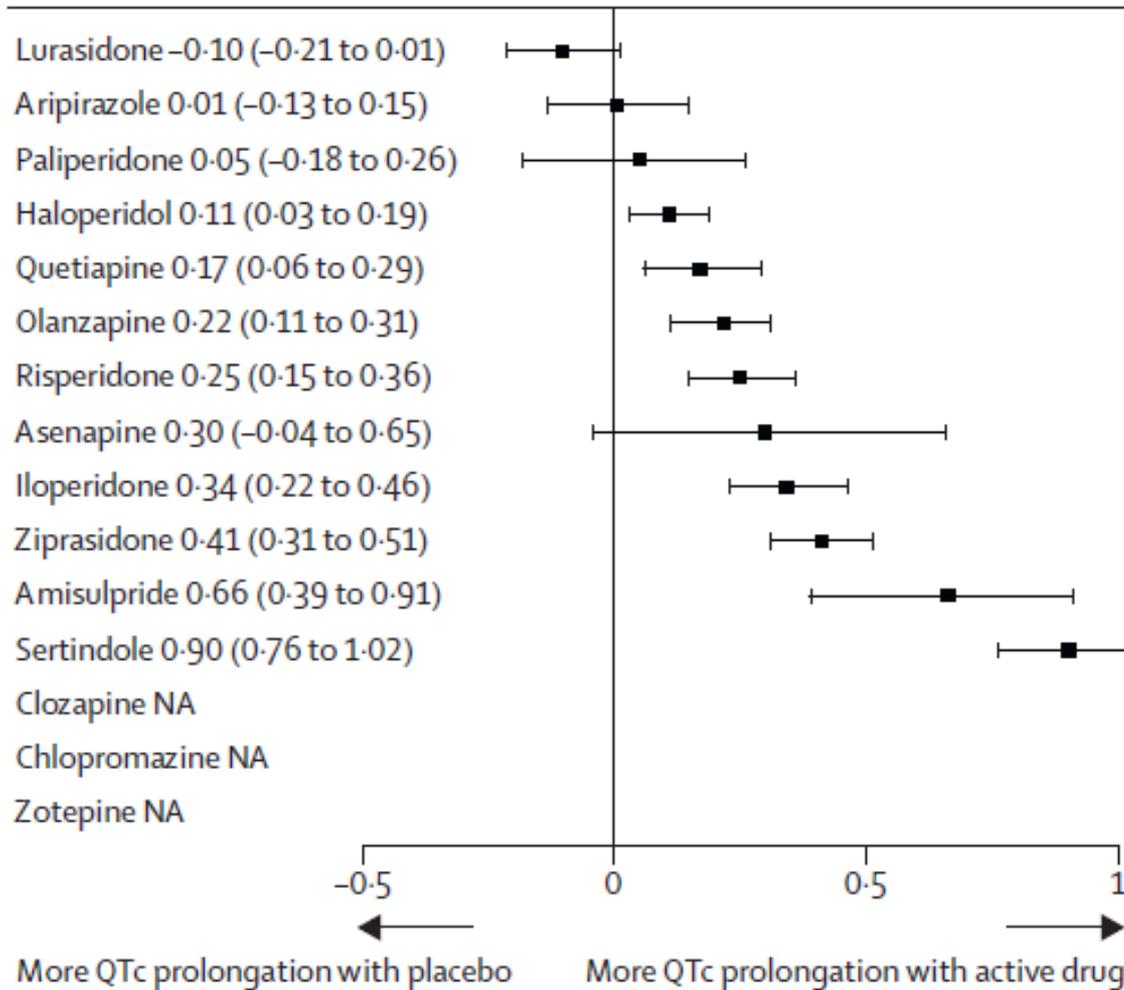
Prise de poids sous psychotropes

Classe	Molécules
Antidépresseurs	mirtazapine miansérine paroxétine
Antipsychotiques	olanzapine quétiapine clozapine
Stabilisateurs	Lithium Acide valproïque

- 5% du poids corporel le 1^{er} mois → 15% à 3 mois et 20% à 1 an
- 5% du poids corporel le 1^{er} mois → dyslipidémie
- Surveillance poids ± bilan lipidique à 1, 3, 12 mois

Allongement de l'intervalle QT

E QTc prolongation OR (95% CrI)



Allongement de l'intervalle QT

- QT long congénital population générale: 1.3 ‰
- QT long médicamenteux patients psychiatriques: 1 ‰
- 90% des patients qui présentent des TdPs ont au moins 1 FR supplémentaire pour un QTc prolongé

• Facteurs de risque:

- Sexe féminin
- QT congénital
- Troubles électrolytiques: hypo K⁺, hypo mg⁺
- Bradycardie
- B-bloquants/diurétiques

Allongement de l'intervalle QT

- Médicaments:
 - amiodarone**
 - anti-émétiques**
 - antibiotiques:** macrolides,
quinolones
 - antipsychotiques**
 - escitalopram**
 - méthadone**

- <https://www.crediblemeds.org>

- Hasnain M. & Vieweg W.V.: QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. CNS Drugs 28(10):887-920,2014.
- Zürcher J-P, Waeber G, Schlaepfer J, Pasquier M. Le QT long acquis. Rev Med Suisse 2013; volume 9.1538-1542

Allongement de l'intervalle QT

To screen or not to screen...?

- NNS pour éviter un décès: 3000 (!) dans population psychiatrique hospitalisée
- Stratégie « Coût-efficace » selon analyses pharmacoéconomiques.

PLoS One. 2015 Jun 12;10(6)

Attitude pragmatique

- ECG: Début de traitement
État d'équilibre, si traitement prolongé

Risque de chutes chez la personne âgée

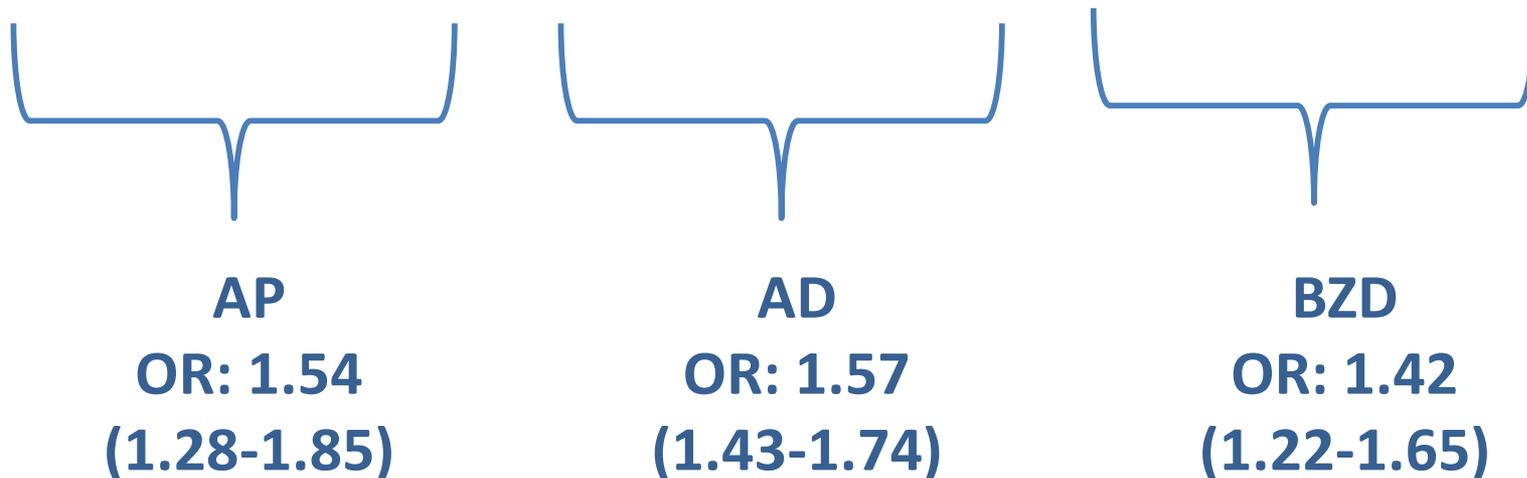
JAMDA 19 (2018) 371.e11–371.e17

Table 1
Summary of Meta-Analysis of Adjusted Data and Subgroup Analysis

	Antipsychotics			Antidepressants			Benzodiazepines		
	No.	OR (95% CI)	I ²	No.	OR (95% CI)	I ²	No.	OR (95% CI)	I ²
All studies	16*	1.54 (1.28–1.85)	67%	22	1.57 (1.431-1.74)	76%	14	1.42 (1.22–1.65)	67%
Outcome									
Any fall	11	1.43 (1.15–1.77)	54%	14	1.35 (1.28–1.42)	0%	12	1.38 (1.17–1.63)	66%
Recurrent fall	5*	1.70 (1.21–2.38)	69%	6	1.90 (1.42–2.54)	52%	3	1.45 (1.20–1.76)	0%
Injurious fall	1	1.66 (0.17–16.21)	N/A	5*	1.72 (1.51–1.96)	72%	1*	1.70 (1.03–2.81)	67%
Population									
Community	4	2.30 (1.24–4.26)	0%	5	1.48 (1.24–1.77)	63%	6*	1.40 (1.18–1.66)	36%
Long term care	6	1.18 (0.97–1.43)	88%	11	1.46 (1.26–1.69)	33%	3	1.11 (0.84–1.47)	0%
Hospital	4	1.57 (1.01–2.43)	67%	2	1.57 (1.43–1.74)	76%	4	1.69 (1.06–2.68)	84%
Other	2*	1.82 (1.10–3.00)	86%	4*	1.75 (1.54–1.99)	73%	1	1.93 (1.24–1.65)	N/A

CI, confidence interval.

*Study calculated only once in number of studies if results of men and women or different age groups separately reported. Both results pooled.



Sources de variabilité interindividuelle de la réponse aux psychotropes

DOSE PRESCRITE

- Erreurs de traitement
- Compliance du patient

DOSE ADMINISTREE

- Vitesse et quantité absorbée
- Distribution plasmatique et tissulaire
- Liaison aux protéines plasmatiques
- Métabolisme et élimination

- Fonctions hépatique et rénales
- Age, sexe
- Grossesse
- Poids corporel

CONCENTRATION AU SITE D'ACTION

- Interaction au niveau du site d'action
- Etat fonctionnel du système visé
- Sélectivité du médicament

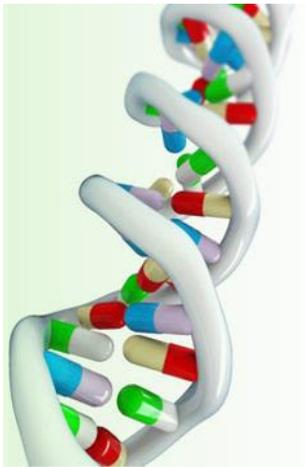
- Facteurs pathologiques
- Facteurs génétiques
- **Interactions médicamenteuses**

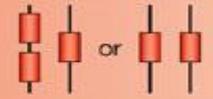
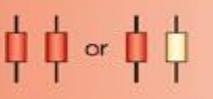
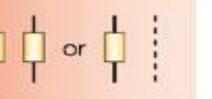
EFFETS

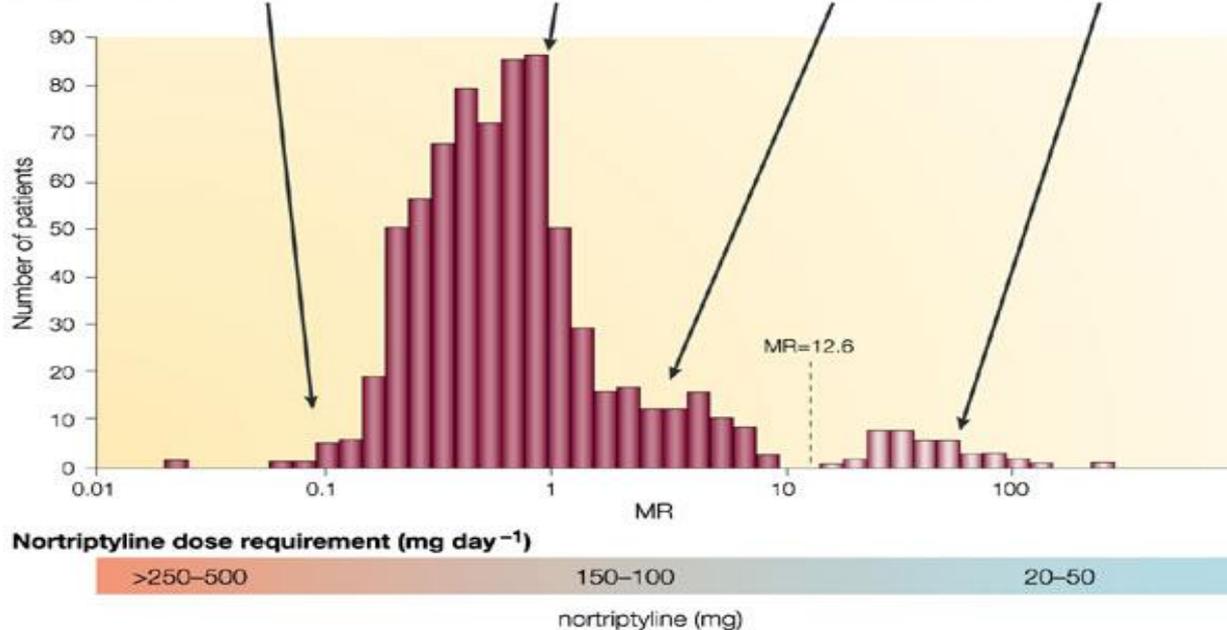
EFFETS INDESIRABLES
EFFICACITÉ

- Effet placebo
- Résistance
- Tolérance, désensibilisation

Polymorphisme génétique du CYP 2D6 & phénotype d'activité



Genotype				
Phenotype	Ultrarapid metabolizers	Extensive metabolizers	Intermediate metabolizers	Poor metabolizers
Frequency (Caucasians)	5–10%	80–65%	10–15%	5–10%



Nature Reviews | **Genetics**

Meyer UA 2004

En résumé

- Elargissement de la prescription des antipsychotiques atypiques (*in et off label*)
- Pathologies où on prône des prises en charge psychothérapeutiques ou environnementales qui ne sont pas toujours accessibles
- Pathologies où on utilisait les benzodiazépines
- Peu de données d'efficacité/effets indésirables dans la population générale
- Peu de recul avec l'utilisation de ces molécules

En pratique pour le MPR

- Essai → objectifs réalistes
- Réévaluation régulière de la prescription
- Penser aux interactions médicamenteuses (QT)
- Penser à la surveillance du poids et du syndrome métabolique



Merci de votre attention