

Faut-t-il Déprescrire les antipsychotiques ?



Arrêter (complètement)



PHARMACOLOGIE MEDICALE TOULOUSE

Pas de conflit d'intérêt

Déprescription ?

« L'acte d'arrêter la prescription d'un traitement (pas seulement médicamenteux) **inutile** ou devenu tel, et a fortiori inutilement **dangereux** en terme de **bénéfices-risques** »



RED DRUGS

- benzodiazépines
- tramadol, codéine
- oxycodone
- pregabaline LYRICA, gabapentine NEURONTIN
- antipsychotiques
- antidépresseurs

Déprescrire! Pourquoi ?

- Un confrère vous le demande !
- Un pharmacien vous interroge !

« je rapporte les potentiels effets indésirables au prescripteur mais bien souvent, les médicaments restent inchangés », puis « dès que je lui signale la survenue d'un effet indésirable et dénonce les associations de 3 benzodiazépines et de 3 à 4 neuroleptiques...une réaction quasi-paranoïaque s'ensuit...souvent ! »

Déprescrire! Pourquoi ?

- L'antipsychotique est source d'effets indésirables !

« Aiguës »
« Rapides »



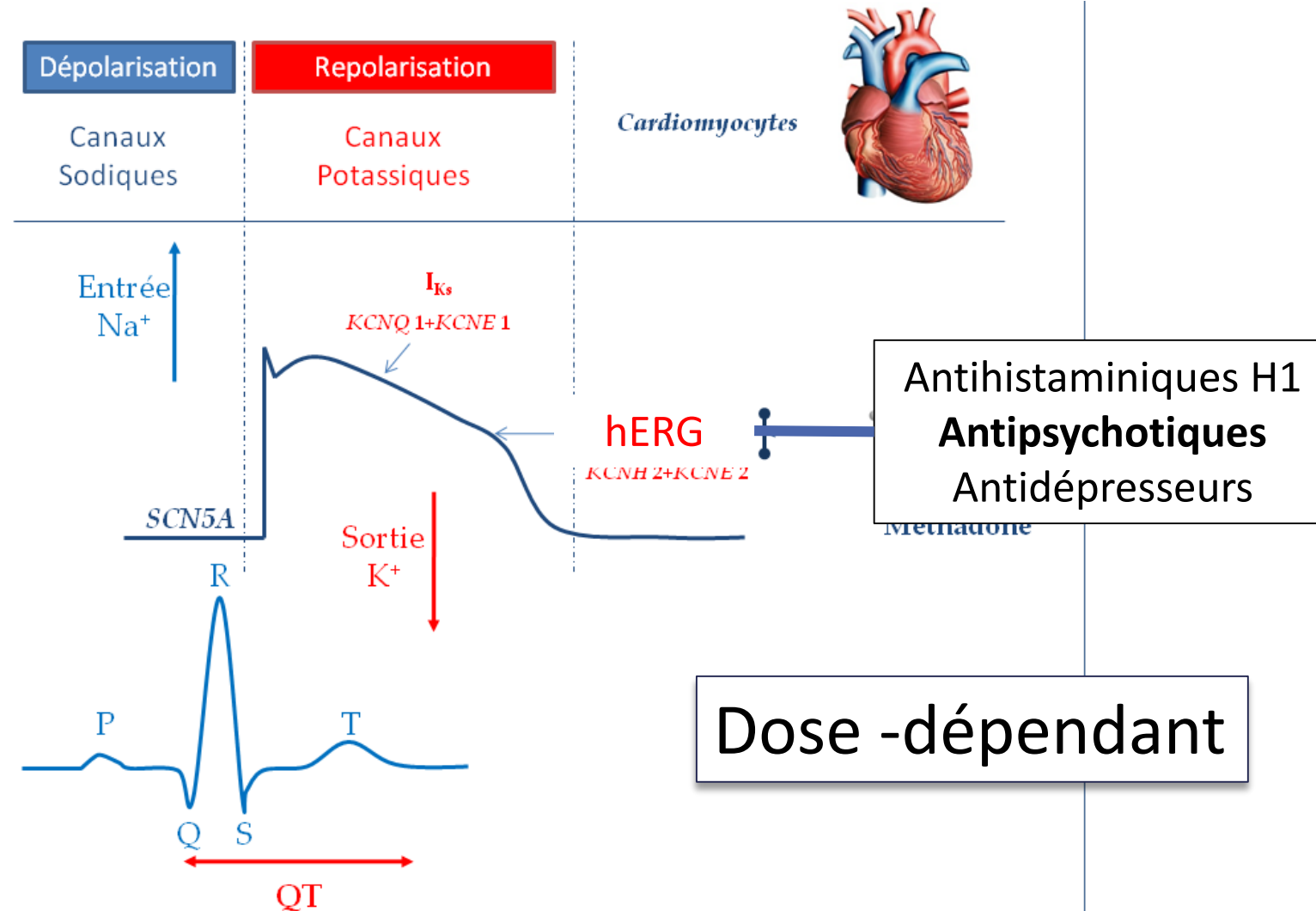
Latents
Long terme



Troubles du rythme cardiaque « graves »

« Aiguës »
« Rapides »

- Allongement du QTc,
- Torsades de pointe
- Fibrillation ventriculaire
- Mort subite



Allongement du QTc ou Torsades de pointe

Médicament	Cas	Non cas	ROR	95 % CI
sertindole	112	434	24.33	(19.72 ; 30.03)
ziprasidone	316	6 841	4.53	(4.03 ; 5.1)
PIMOZIDE	33	797	3.71	(2.59 ; 5.32)
amisulpride	176	5 014	3.32	(2.85 ; 3.87)
iloperidone	11	443	2.28	(1.25 ; 4.15)
SULPIRIDE	55	3 757	1.28	(0.97 ; 1.7)
ZUCLOPENTHIXOL	46	3 264	1.22	(0.9 ; 1.65)
quetiapine	724	56 872	1.21	(1.12 ; 1.31)
HALOPERIDOL	305	25 207	1.08	(0.91 ; 1.29)
clozapine	1 079	117 106	0.78	(0.73 ; 0.84)
risperidone	446	60 465	0.63	(0.57 ; 0.7)
CHLORPROMAZINE	77	9 784	0.61	(0.48 ; 0.78)
aripiprazole	225	33 094	0.6	(0.52 ; 0.69)
FLUPENTHIXOL	16	2 585	0.51	(0.31 ; 0.84)
paliperidone	92	17 105	0.48	(0.39 ; 0.59)
asenapine	17	3 347	0.46	(0.29 ; 0.74)
lurasidone	15	3 228	0.42	(0.25 ; 0.7)
olanzapine	225	46 836	0.41	(0.36 ; 0.47)
zotepine	1	414	0.22	(0.03 ; 1.57)
brexiprazole	2	1338	0.14	(0.03 ; 0.56)

En pratique

1) Identification des patients à risque:

- Correction éventuelle des facteurs de risque
- Recherche d'alternatives thérapeutiques

➔ **Evaluation bénéfice/risque**

2) Information et éducation du patient

3) Suivi ECG: Pour les **patients à risque**

- A l'initiation
- A l'état d'équilibre



CLINICAL REVIEW

FROM DRUG AND THERAPEUTICS BULLETIN

QT interval and drug therapy

Drug and Therapeutics Bulletin

Drug and Therapeutics Bulletin, Editorial Office, London WC1H 9JR, UK

Patients à risque

- Femme, patient > 65ans
- Troubles hydro-électrolytiques HypoK
- Allongement congénital du QT
- Troubles cardiaques associés
- **Autres médicaments à risque**

En pratique

Allongement QTc ≥ 60 ms
OU
H : QTc 470- 500ms F: QTc 480-500ms

- Diminution de posologie
- Contrôle ECG

QTc > 500 ms

- Arrêt du traitement à envisager
- Suivi ECG
- Suivi par cardiologue



CLINICAL REVIEW

FROM DRUG AND THERAPEUTICS BULLETIN

QT interval and drug therapy

Drug and Therapeutics Bulletin

Drug and Therapeutics Bulletin, Editorial Office, London WC1H 9JR, UK

Torsades de pointes médicamenteuses

1. HypoKaliémiants

- **Augmentation des pertes urinaires**
 - **Diurétiques**
 - cetazolamide DIAMOX°, anse, thiazidiques
 - **Corticoïdes**
 - Et aussi tetracosactide SYNACTHENE°
 - **Antifongique**
 - Amphotericine B (voie IV) AMBISOME° FONGIZONE°
 - Réglisse
- **Augmentation des pertes digestives**
 - **Laxatifs stimulants**
 - Bisacodyl DULCOLAX°
- **Augmentation du transport du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire**
 - **Agonistes Beta 2 adrénergiques**
 - **Insuline**
 - **Immunosuppresseurs**
 - Sirolimus RAPAMUNE°...

Torsades de pointes médicamenteuses

1. HypoKaliémiants

2. Bradycardisants

- **Antiarythmiques (tous)**
 - Bêta-bloquants
- **Anticalciques bradycardisants**
 - Verapamil ISOPTINE°
 - Diltiazem TILDIEM°
- **•Anticholinestérasiques**
 - Donépézil ARICEPT°°
- **AntiHTA centraux (agonistes alpha 2 adrénergiques)**
 - Clonidine CATAPRESSAN°
- **Digitaliques**

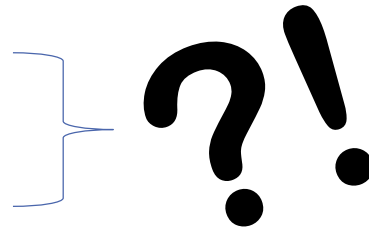
Torsades de pointes médicamenteuses

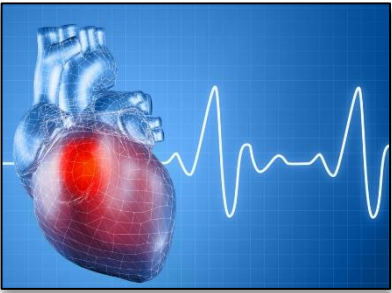
1. HypoKaliémiants

2. Bradycardisants

3. Allongement du QTc

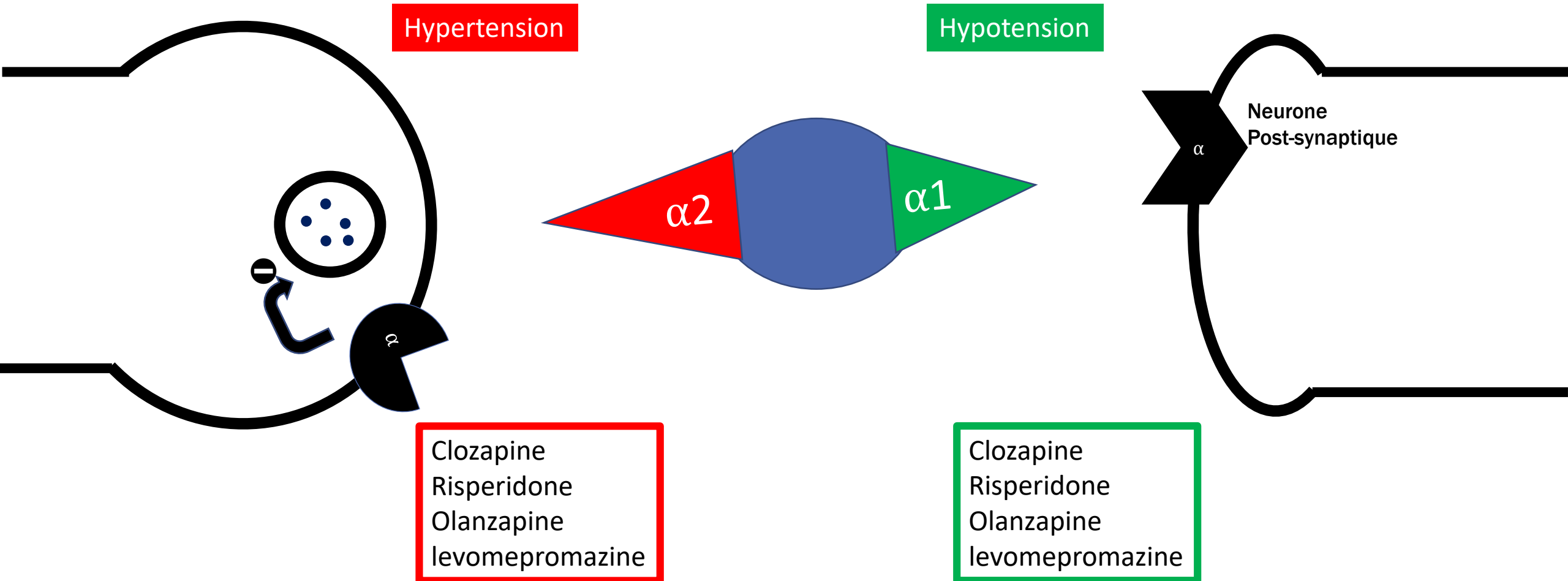
- Neuroleptiques
- Anti-H1 1^{ère} génération
- Antidépresseurs imipraminiques
- Fluoroquinolones
 - Surtout moxifloxacin IZIOX°
- Macrolides
 - Azithromycine
- Antipaludéens
 - Quinine, Hydroxychloroquine
 - Mefloquine LARIAM°
- Autres
 - Méthadone
 - Inhibiteurs des protéines kinases
 - Sunitinib SUTENT°...

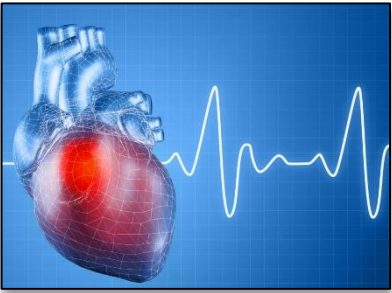




Variation de la Pression sanguine artérielle

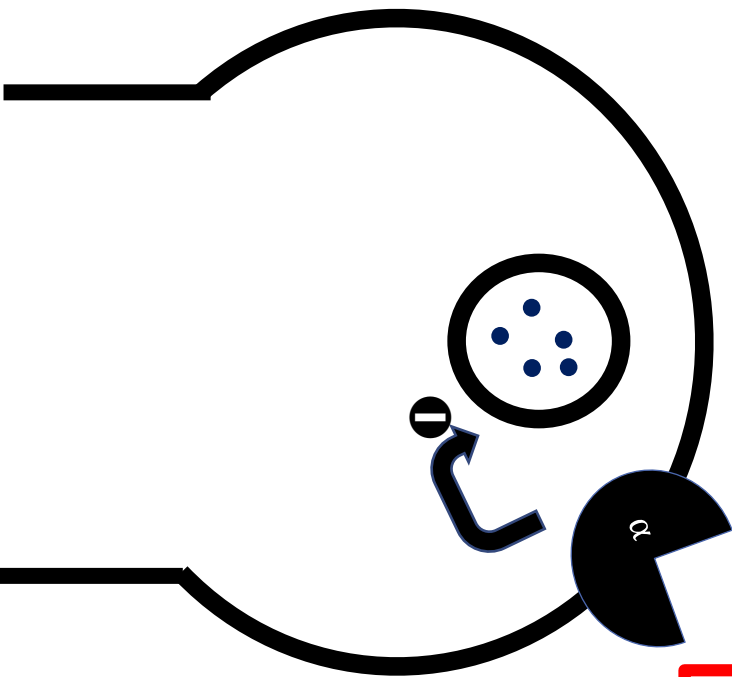
« Aiguës »
« Rapides »



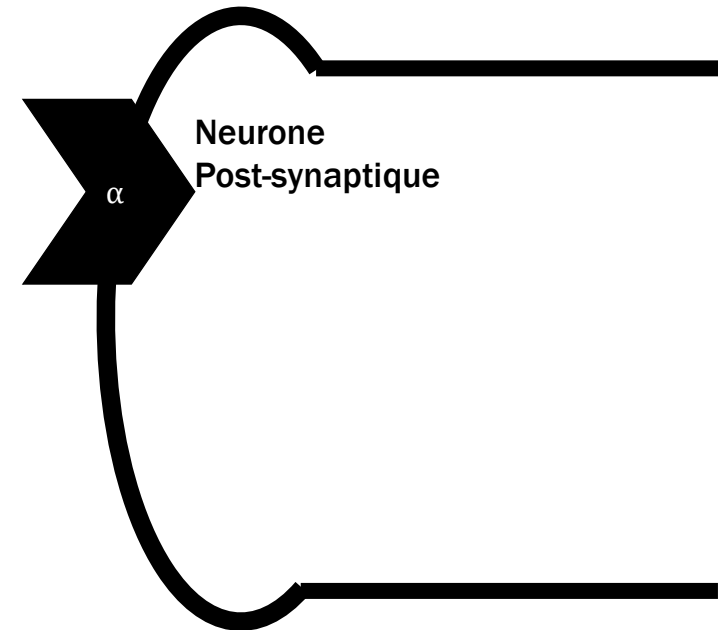
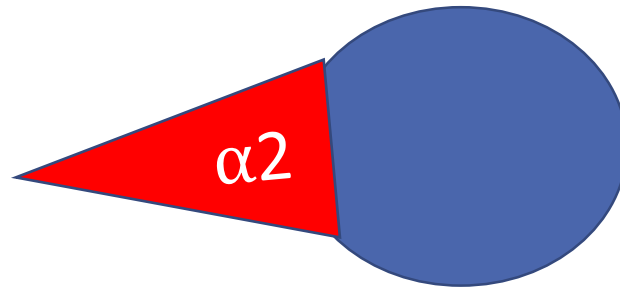


Tachycardie

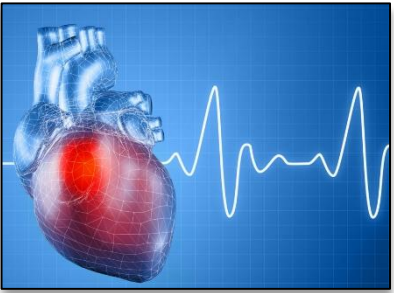
« Aiguës »
« Rapides »



Clozapine
Risperidone
Olanzapine
levomepromazine



Loxapine ?



Myocardite et cardiomyopathie

- **Myocardite**

- 0,5 - 1‰ des patients sous clozapine
- Pic d'incidence 3 semaines après l'initiation
- 10% de complications avec mise en jeu du pronostic vital
- Clozapine
 - Quetiapine, Chlorpromazine, risperidone, halopéridol

Signes : dyspnée, douleurs thoraciques, tachycardie, fièvre, asthénie

- **Cardiomyopathie dilatée**

- Clozapine
- Pic d'incidence 6 à 9 mois après l'initiation

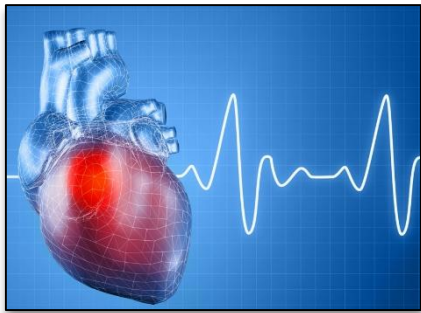
- **Pharmacologie**

- Effet dose ?
- Antagoniste 5-HT_{2B} ?

Projet de
recherche en
cours

Déprescrire! Pourquoi ?

- L'antipsychotique est source d'effets indésirables !



Déprescrire! Pourquoi ?

- **Le patient le demande !**

Défaut « d'insight » ?

Mais effets indésirables !



Sexe



Balance bénéfices / risques favorable sur le long terme.... ?

Published: 11 August 2020

Ceraso A, LIN JJ, Schneider-Thoma J, Siafis S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM, Leucht S

« Les médicaments antipsychotiques se sont révélés plus efficaces que le placebo **dans la prévention des rechutes** entre sept et douze mois (critère de jugement principal ; médicament 24 % contre placebo 61 %, 30 ECR, n = 4 249, RR 0,38, IC à 95 % de 0,32 à 0,45, **nombre de sujets à traiter (NST) pour un résultat bénéfique supplémentaire 3**, IC à 95 % de 2 à 3 ; données probantes d'un niveau de confiance élevé »

Limites

Les études incluses dans cette revue **durent généralement jusqu'à un an**, ce qui rend difficile de clarifier l'effet de ces médicaments à plus long terme.

Conclusions des auteurs

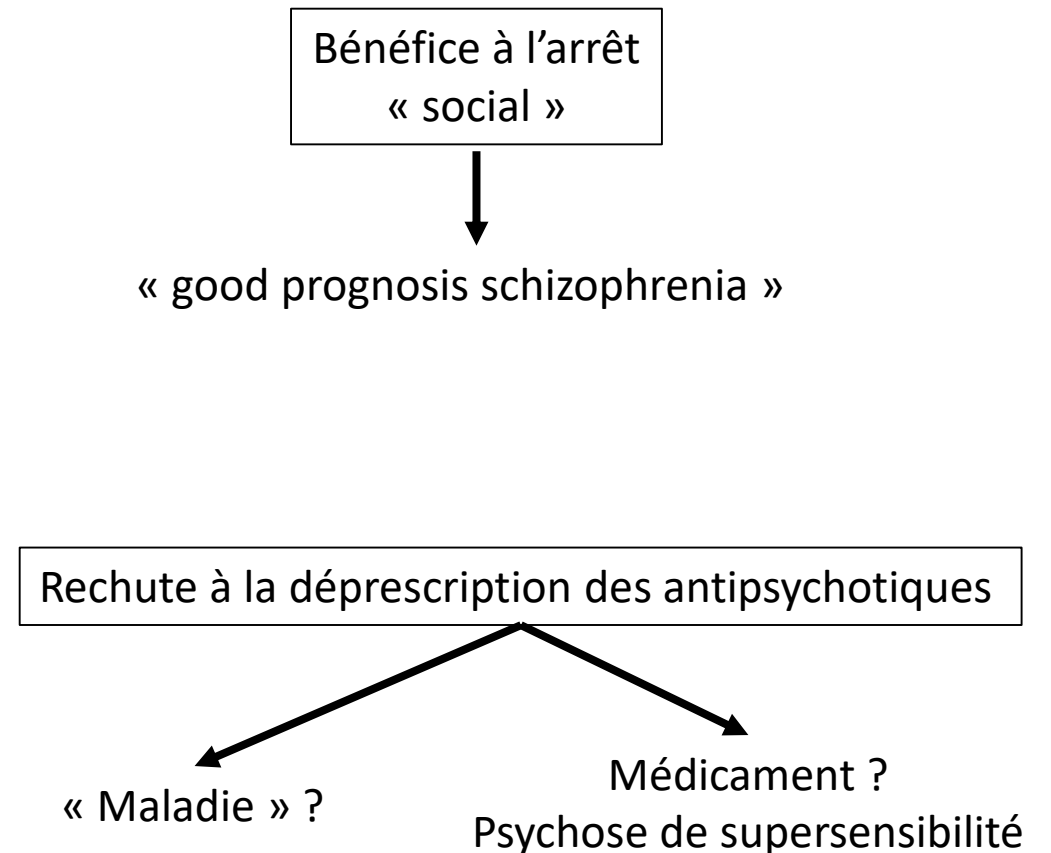
Chez les personnes atteintes de schizophrénie, les données probantes suggèrent que le traitement de maintien est beaucoup plus efficace dans la prévention des rechutes que le placebo sur une période d'environ deux ans. Cet effet doit être comparé avec les effets indésirables des médicaments antipsychotiques. **Les études futures devraient mieux préciser les taux de morbidité et de mortalité à long terme** associées à ces médicaments.

What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia?

World Psychiatry 17:2 - June 2018

Christoph U. Correll¹⁻⁴, Jose M. Rubio¹⁻³, John M. Kane¹⁻³

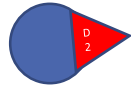
Overall, antipsychotic maintenance treatment should be recommended for the mid term (i.e., 1-3 years), since there is strong evidence supporting efficacy of antipsychotics in reducing relapses over this time frame. Data on long-term outcomes are more equivocal and, although the effect of antipsychotics seems to decrease over time, this could be an artifact of long-term study designs. Increasing non-adherence and reverse causation may play a significant role in the observed time trends, while alternative hypotheses, including dopamine supersensitivity psychosis, are less well substantiated.



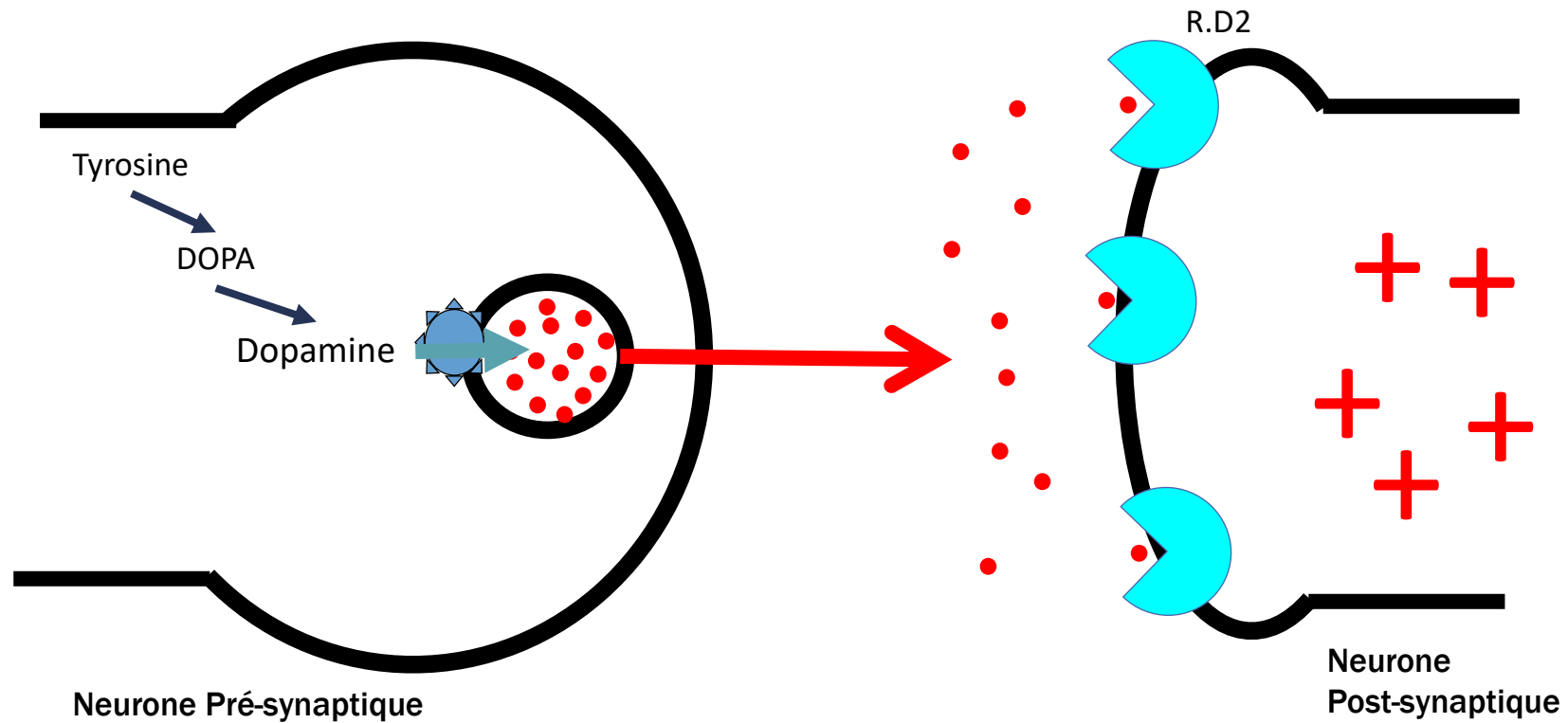
Risque de la déprescription des antipsychotiques

Psychose de supersensibilité

- Etudes chez l'animal
- Episodes psychotiques à l'arrêt rapide d'antagonistes D2 antiémétiques
 - Dompéridone ou métoclopramide
 - Patients sans antécédents psychiatriques
- Episodes psychotiques à l'arrêt des antipsychotiques
 - Plus fréquent chez les patients avec exposition prolongée



Arrêt du Neuroleptique



Activation de la voie dopaminergique
=> « Psychose de supersensibilité »

Rechute à la déprescription des antipsychotiques



```
graph TD; A[Rechute à la déprescription des antipsychotiques] --> B[« Maladie » ?]; A --> C[Médicament ?  
Psychose de supersensibilité]
```

« Maladie » ?

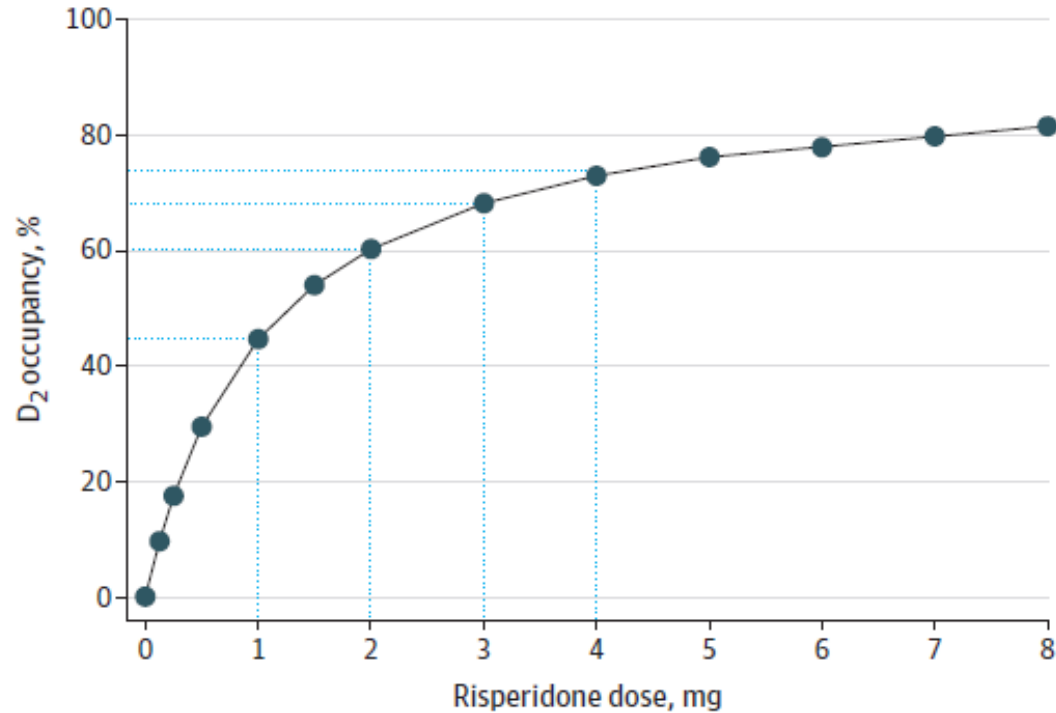
Médicament ?

Psychose de supersensibilité

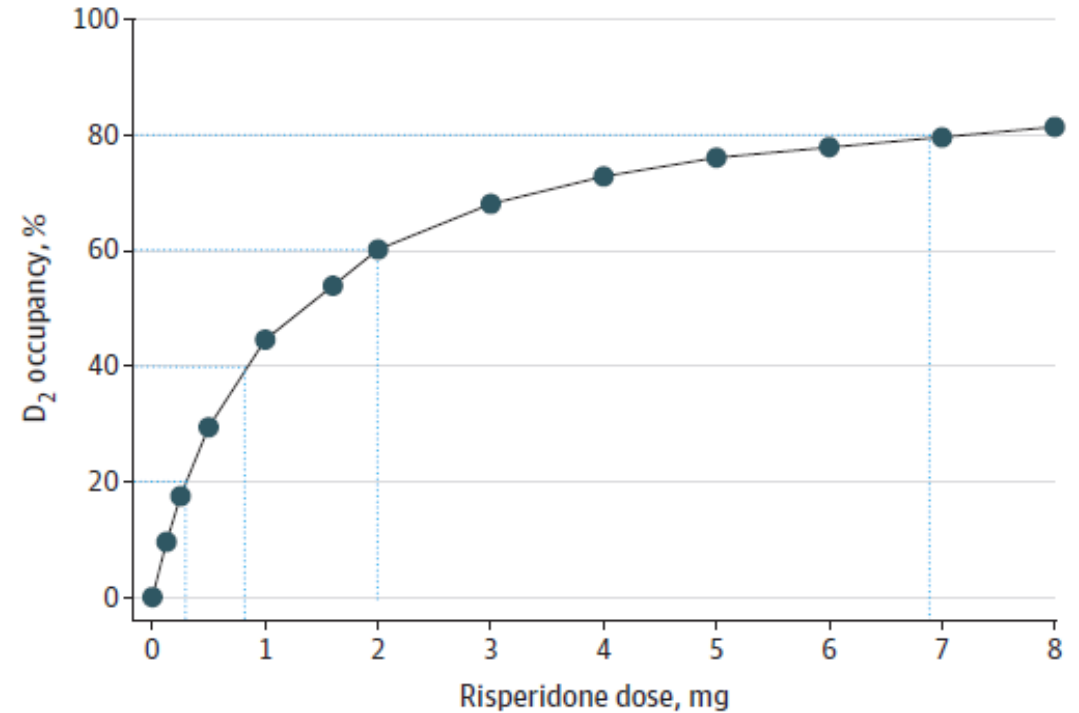
Tapering Antipsychotic treatment

Horowitz et al. JAMA Psy Aout 2020

A Linear dose reduction



B Hyperbolic dose reduction



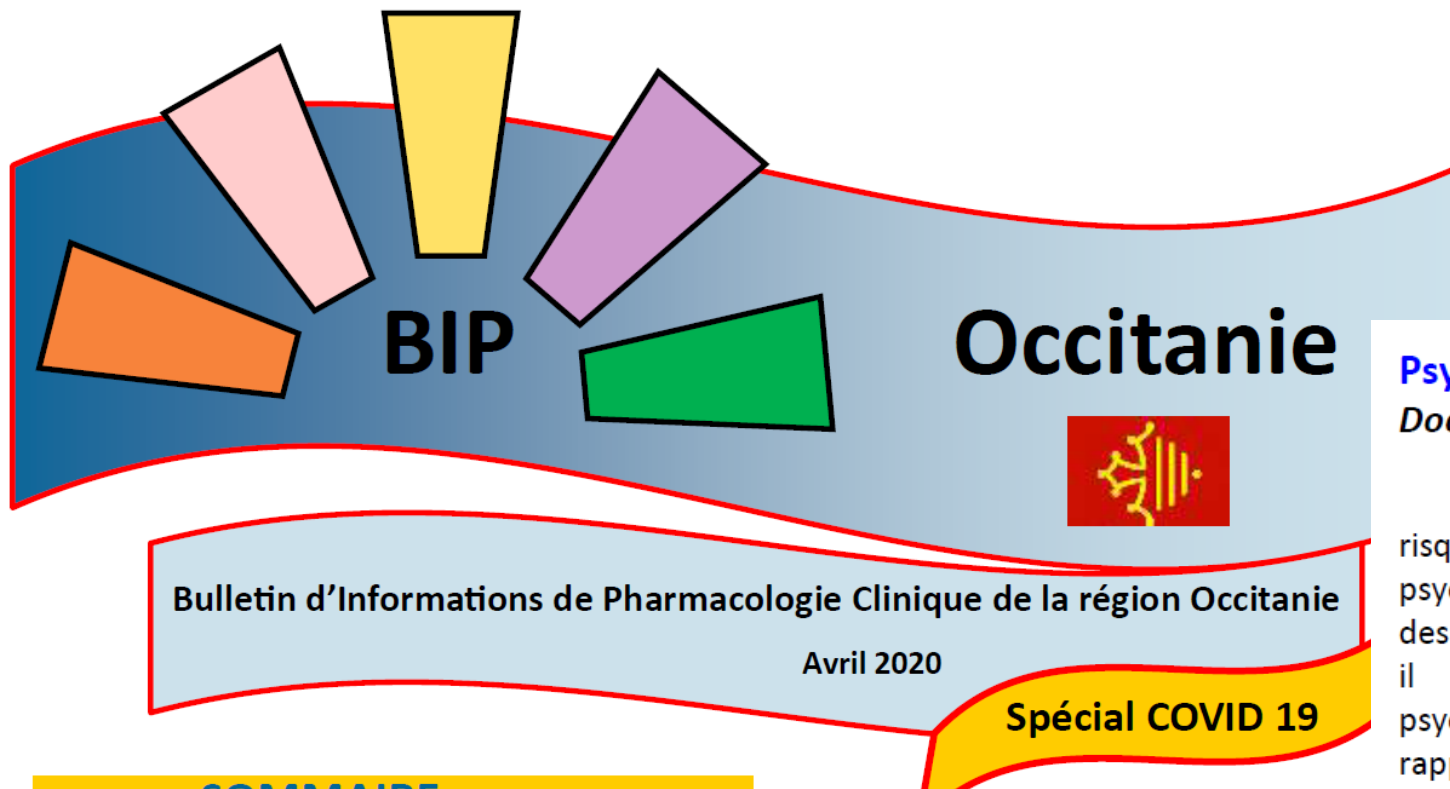
A, Linear dose reductions of risperidone are associated with increasingly large reductions in D₂ dopaminergic receptor blockade. B, Linear reductions of D₂ dopaminergic occupancy (in this case, 20% reductions) correspond to hyperbolically decreasing doses of risperidone. The doses in this case correspond to 6.9 mg (80% D₂ occupancy), 2.0 mg (60% D₂ occupancy), 0.82 mg (40% D₂ occupancy), and 0.30 mg (20% D₂ occupancy). Data points

indicate commonly used dosages of risperidone or those suggested for tapering at low dosages; the solid line indicates the line of best fit for the association between dose of risperidone and D₂ blockade, taken from a meta-analysis of positron emission tomography studies⁷; and dotted blue lines indicate the corresponding D₂ occupancies for linear reduction of dose in panel A and corresponding doses for linear reduction of D₂ occupancy in panel B.

Tapering Antipsychotic treatment

Horowitz et al. JAMA Psy Aout 2020

- Déprescription
 - Sur plusieurs mois ou année
 - Dose réduction = approche « hyperbolique »
 - **Diminution de moitié de la dernière dose sur tous les 3 à 6 mois**
 - Risperidone 8 mg > 4mg > 2mg > 1mg > 0,5mg > 0,25mg > 0,125mg > 0
 - Formes galéniques : gouttes
- Déprescription
 - Besoin d'une meilleure évaluation clinique
 - **Profil de patient les plus susceptible de bénéficier de l'arrêt**
 - **Stratégie de dose réduction**



Gratuit

Psychotropes et Covid-19


Docteurs Alexis Revet et Cécile Conte - Toulouse

La crise sanitaire liée au SARS-CoV-2 et ses répercussions risquent d'engendrer ou de décompenser des troubles psychiatriques, que ce soit en population générale ou dans des populations à risque. D'après les connaissances actuelles, il n'existe pas d'interactions spécifiques entre les psychotropes et le Covid-19. Cependant, il est utile de rappeler quelques notions générales de pharmacologie sur les psychotropes dans le contexte de cette pandémie, notamment concernant les liens entre prise de psychotropes et risque de pneumopathie.

Concernant les antidépresseurs en général, insistons surtout sur le risque d'allongement du QT avec les imipraminiques mais aussi avec le citalopram et l'escitalopram et sur la nécessité d'une surveillance ECG. Rappelons également que l'association entre la chloroquine et le citalopram (ou l'escitalopram) est contre-indiquée à cause de ce risque. Concernant les IRS, rappelons le risque hémorragique de ces médicaments, en particulier lorsqu'ils sont associés aux anticoagulants, à l'aspirine ou aux AINS. Par ailleurs, il faut avoir en tête l'effet sédatif de la miansérine et de la mirtazanine.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

LES MÉDICAMENTS DE BIP31.FR À ÉVITER. LE GUIDE DU MÉDECIN « DÉ-PRESCRIPTEUR »

 Retrouvez la liste actualisée des « médicaments à éviter » pour un bon usage du médicament. Il s'agit de médicaments avec un rapport bénéfice risque défavorable (liste non exhaustive).

Sachons aussi «déprescrire » pour le bien-être de nos patients.

Sur: <http://www.bip31.fr/bip/Les%20Médicaments%20de%20BIP31.fr%20à%20éviter.doc>

CONFLITS D'INTERETS

Les auteurs de BIP31.fr certifient que leurs textes sont rédigés en toute indépendance, sans conflit ni lien d'intérêt

IMPORTANT : Ce bulletin est diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr en indiquant votre spécialité.

Vous pouvez aussi recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 5,00 € (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'Institut d'Hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse.

Aides à la déprescription

- Liste des médicaments potentiellement inappropriés

Eur J Clin Pharmacol (2015) 71:861–875

DOI 10.1007/s00228-015-1860-9

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND PRESCRIPTION

The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries

Anna Renom-Guiteras^{1,2,4} • Gabriele Meyer^{3,4} • Petra A. Thürmann^{5,6}

RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE

des professionnels de santé à votre écoute



<https://www.rfcrpv.fr/>

Consultation « Pathologies médicamenteuses et PharmacoVigilance »

Docteur François Montastruc, Chef de Clinique

Hôpital Purpan

Pavillon Turiaf, 1^{er} étage

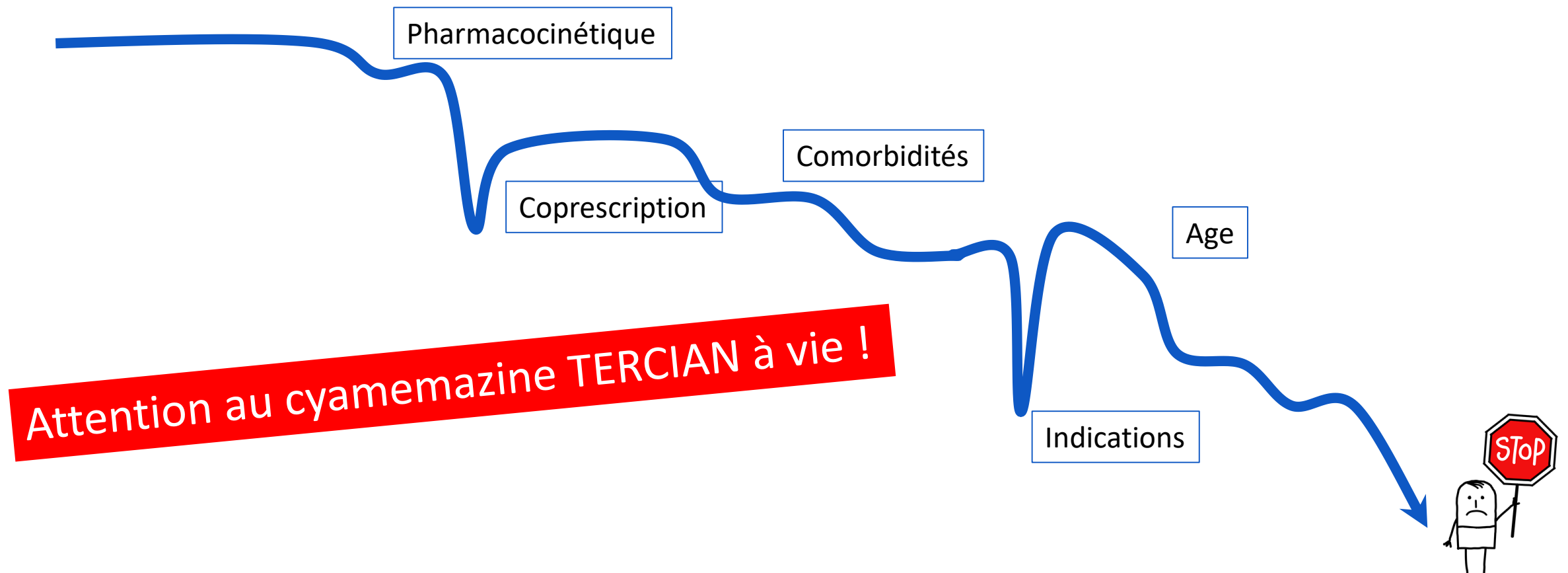
Place du Docteur Baylac - TSA 40031 - 31059 Toulouse cedex 9

Rendez-Vous (Secrétariat) : **05 61 77 21 90**

Conclusion générale

- **Notion de trajectoire de prescription**

- Pertinence pharmacologique de ma prescription varie au cours du temps !



Pertinence pharmacologique

- Normalement !
 - « une bonne ordonnance doit avoir une fin »
 - « la déprescription doit être dans l'esprit et l'objectif du médecin »



« La déprescription
c'est dès la prescription »

Déprescrire c'est difficile !

- « Ce n'est pas un art de peu d'importance que de prescrire correctement des médicaments, mais c'est un art d'une bien plus grande difficulté que de savoir quand les arrêter ou ne pas les prescrire »

Philippe Pinel (1745-1826)