

Traitements neuroleptiques et démence à la vue de la littérature récente.

Doit-on encore prescrire des
Neuroleptiques?

Les recommandations HAS et l'AMM
sont-elle encore d'actualité?

Quelle(s) molécule(s) utilisée(s)?

Refaisons un peu l'histoire ...

Pourquoi une telle guerre contre les
neuroleptiques?

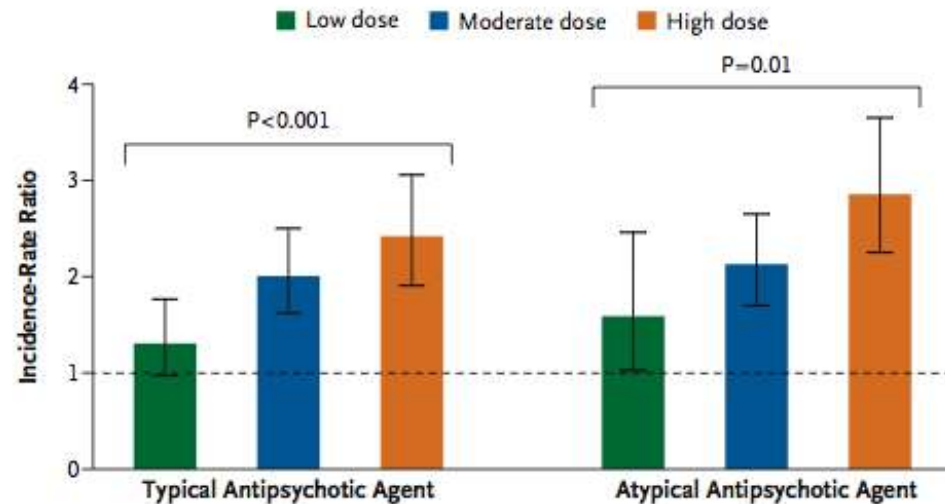
Risque de décès avec les traitements antipsychotiques dans la démence

- **Méta-analyse: JAMA 2005;294(15): 1963-5**
- **15 essais (dont 9 non publiés).**
- **5 olanzapine, 5 rispéridone (aripiprazole, quetiapine)**
- **3353 patients, traitement pendant 10-12 semaines.**
- **Risque de décès: OR 1.54; IC 95%, 1.06-2.23.**

Risque de mort subite:

NEJM 2009; 360: 225-35

- 67 824 patients sous neuroleptiques classiques ou non.
- Appariés à 116 069 sujets sans neuroleptiques.
- Age moyen: 45 ans.
- Conclusion: l'utilisation de neuroleptiques classiques ou atypiques ont un risque similaire dose-dépendant de mort subite cardiaque.



No. of Deaths	46	104	105	22	108	93
No. of Person-Years	21,438	33,671	31,626	10,435	41,513	27,641
Incidence-Rate Ratio	1.31	2.01	2.42	1.59	2.13	2.86
95% CI	0.97-1.77	1.62-2.50	1.91-3.06	1.03-2.46	1.70-2.65	2.25-3.65

Neuroleptiques et Alzheimer

- Les troubles du comportement perturbateurs – cris, agitation, agressivité, déambulation, hallucinations, opposition, troubles du sommeil, ... sont très fréquents dans cette maladie.
- Les neuroleptiques sont la prescription la plus fréquentes.
- Pour 1000 personnes traitées par neuroleptiques pour troubles du comportement pendant 12 semaines:
 - 91 à 200 patients seulement avec diminution des troubles du comportement
 - 10 décès supplémentaires
 - 18 AVC dont la moitié sévère
 - 58 à 94 patients avec troubles de la marche

peu efficace
ingénu

Y a-t-il un traitement ?

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs

RECOMMANDATIONS

Mai 2009

Les antipsychotiques classiques et atypiques

- Les antipsychotiques atypiques et classiques exposent à un risque plus élevé de décès et d'accidents vasculaires cérébraux.
- Leur usage est déconseillé chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée.
- Leur usage est fortement déconseillé dans la maladie à corps de Lewy pour les mêmes raisons et du fait de leurs effets secondaires neurologiques (effets extra-pyramidaux).

Les antipsychotiques classiques et atypiques

- **En cas de prescription d'un antipsychotique, un traitement d'une durée très limitée et à faible posologie de l'une des deux molécules les plus étudiées dans ce domaine peut être envisagé : risperidone à une posologie de 0,25 mg à 1 mg par jour ou olanzapine à une posologie de 2,5 à 5 mg par jour (hors AMM).**
- **La clozapine a une indication spécifique pour le « traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle ».**

Une AMM en France



- **Rispéridone:**

*Plus de 20 ans
C'est dit "non autorisé" !!*

Traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres.

Agressivité persistante chez le patient présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère :



- Une posologie initiale de 0,25 mg deux fois par jour est recommandée. La posologie peut être adaptée individuellement par paliers de 0,25 mg deux fois par jour, en respectant un délai minimum de deux jours, si nécessaire. La posologie optimale est de 0,5 mg deux fois par jour pour la majorité des patients. Toutefois, certains patients peuvent bénéficier de posologies allant jusqu'à 1 mg deux fois par jour.
- Risperdal et Risperdaloro ne doivent pas être utilisés pendant plus de 6 semaines chez les patients Alzheimer présentant une agressivité persistante. Au cours du traitement, les patients doivent faire l'objet d'une réévaluation fréquente et régulière, et la nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée.

Patient âgé dément :



- **Risperdal et Risperdaloro ne sont pas autorisés dans le traitement des troubles comportementaux liés à la démence.**
- **Augmentation de la mortalité chez les personnes âgées démentes :**
- Dans une méta-analyse de 17 essais contrôlés réalisés avec des antipsychotiques atypiques, dont Risperdal et Risperdaloro, des patients âgés déments traités par des antipsychotiques atypiques ont présenté une augmentation de la mortalité comparativement au placebo. Dans des essais contrôlés versus placebo réalisés avec Risperdal oral dans cette population, l'incidence de la mortalité était de 4,0 % pour les patients traités par Risperdal ou Risperdaloro comparée à 3,1 % pour les patients traités par placebo. L'odd ratio (intervalle de confiance exact à 95 %) était de 1,21 (0,7 ; 2,1). L'âge moyen (extrêmes) des patients décédés était de 86 ans (extrêmes 67-100 ans). Les données de deux études observationnelles conduites à grande échelle ont également montré que les personnes âgées démentes traitées par des antipsychotiques conventionnels présentaient un risque de mortalité légèrement augmenté comparativement à celles non traitées. Il n'existe pas de données suffisantes pour donner une estimation sûre de l'ampleur précise de ce risque. La cause de l'augmentation de ce risque n'est pas connue. L'imputabilité de ces résultats d'augmentation de la mortalité dans les études observationnelles au médicament antipsychotique plutôt qu'à certaine(s) caractéristique(s) des patients n'est pas claire.

Utilisation concomitante avec le furosémide :



- Dans les essais contrôlés versus placebo réalisés avec Risperdal chez des patients âgés déments, **une incidence plus élevée de la mortalité a été observée chez les patients traités par furosémide plus rispéridone (7,3 % ; âge moyen 89 ans, extrêmes 75-97 ans) comparativement aux patients traités par la rispéridone seule (3,1 % ; âge moyen 84 ans, extrêmes 70-96 ans) ou le furosémide seul (4,1 % ; âge moyen 80 ans, extrêmes 67-90 ans)**. L'augmentation de la mortalité chez les patients traités par furosémide plus rispéridone a été observée dans deux des quatre essais cliniques. L'utilisation concomitante de rispéridone avec d'autres diurétiques (principalement des diurétiques thiazidiques administrés à faible dose) n'a pas été associée à des observations similaires.
- Aucun mécanisme physiopathologique n'a été identifié pour expliquer cet effet, et aucun motif cohérent de décès n'a été observé. Toutefois, la prudence est nécessaire et le rapport risque/bénéfice de cette association ou d'un traitement concomitant par d'autres diurétiques puissants doit être pris en compte préalablement à toute décision d'utilisation.
- Il n'a pas été observé d'augmentation de la mortalité chez les patients prenant d'autres diurétiques comme traitement concomitant à la rispéridone. Indépendamment du traitement, la déshydratation est un facteur de risque de mortalité et doit donc être soigneusement évitée chez les patients âgés déments.

Effets potentiels d'autres médicaments sur Risperdal et Risperdaloro :



- La fluoxétine et la paroxétine, inhibiteurs du CYP2D6, augmentent les concentrations plasmatiques de rispéridone, mais à un moindre degré celles de la fraction antipsychotique active. D'autres inhibiteurs du CYP2D6, tels que la quinidine ou l'halopéridol, peuvent modifier les concentrations plasmatiques de la rispéridone de la même façon. Lorsque l'administration concomitante de fluoxétine ou de paroxétine est instaurée ou arrêtée, le prescripteur doit réévaluer la posologie de Risperdal ou de Risperdaloro.
- Le vérapamil, un inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp, augmente les concentrations plasmatiques de rispéridone.

Information complémentaire sur des populations particulières :

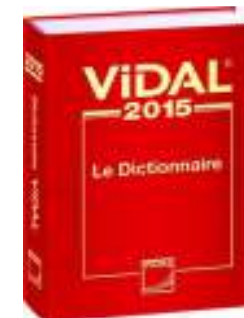


- Les effets indésirables qui ont été rapportés avec une incidence plus élevée chez les patients âgés déments ou chez les patients pédiatriques que dans la population adulte sont décrits ci-dessous :
- Patients âgés déments :
- Les accidents ischémiques transitoires et les accidents vasculaires cérébraux sont des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques avec une fréquence respective de 1,4 % et 1,5 %, chez les patients âgés déments. Les effets indésirables suivants ont également été rapportés avec une fréquence ≥ 5 % chez les patients âgés déments et avec une fréquence au moins double de la fréquence observée dans d'autres populations adultes : infection urinaire, oedème périphérique, léthargie, et toux.

Agressivité persistante dans la démence :



- L'efficacité de la rispéridone dans le traitement des symptômes psychocomportementaux de la démence (SCPD), qui incluent des troubles comportementaux tels qu'agressivité, agitation, psychose, déambulation et troubles affectifs a été démontrée dans 3 études, en double aveugle, contrôlées versus placebo chez 1150 patients âgés avec une démence modérée à sévère. Une étude a été réalisée à doses fixes de 0,5, 1 et 2 mg/jour. Deux études à doses flexibles incluant des groupes de doses de rispéridone comprises entre 0,5 et 4 mg/jour et 0,5 et 2 mg/jour, respectivement. La rispéridone a montré une efficacité statistiquement et cliniquement supérieure dans le traitement de l'agressivité et, à un moindre degré, de l'agitation et de la psychose chez des patients âgés déments (tels que mesurée par la Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale BEHAVE-AD [BEHAVE-AD] et au Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). L'effet thérapeutique de la rispéridone était indépendant du score du Mini-Mental State Examination [MMSE] (et par conséquent de la sévérité de la démence) ; des propriétés sédatives de la rispéridone ; de la présence ou de l'absence de psychose ; et du type de démence, maladie d'Alzheimer, démence vasculaire ou mixte.



Remboursement?

- Remb Séc soc à 65 %. Collect.
- Remb Séc soc à 65 % sur la base du TFR : 8,79 euros (fl de 30 ml sol buv) ; 17,79 euros (fl 60 ml sol buv) ; 35,14 euros (fl 120 ml sol buv).
- **Non remb Séc soc dans le traitement de l'agressivité persistante :**
 - chez les enfants à partir de 5 ans (Risperdal cp, Risperdal sol buv fl 60 ml et 120 ml, Risperdaloro cp 2 mg, 3 mg et 4 mg) ;
 - chez les adolescents ;
 - **chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère.**
- Non remb Séc soc dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères (Risperdaloro cp 0,5 mg).

Plus récemment...

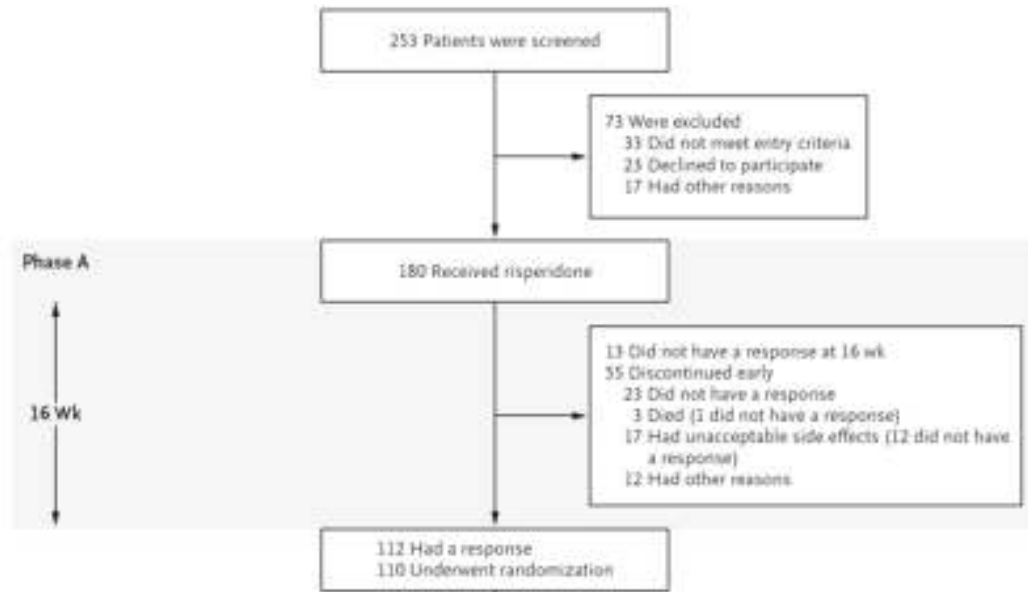
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Relapse Risk after Discontinuation of Risperidone in Alzheimer's Disease

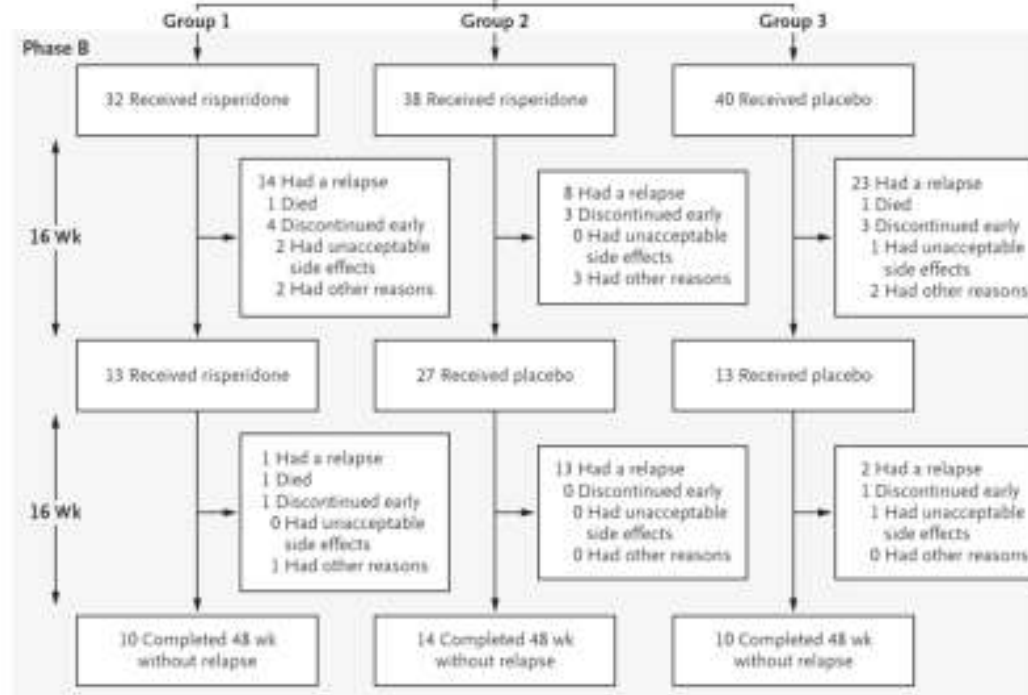
D.P. Devanand, M.D., Jacobo Mintzer, M.D., M.B.A., Susan K. Schultz, M.D.,
Howard F. Andrews, Ph.D., David L. Sultzer, M.D., Danilo de la Pena, M.D.,
Sanjay Gupta, M.D., Sylvia Colon, M.D., Corbett Schimming, M.D.,
Gregory H. Pelton, M.D., and Bruce Levin, Ph.D.

A



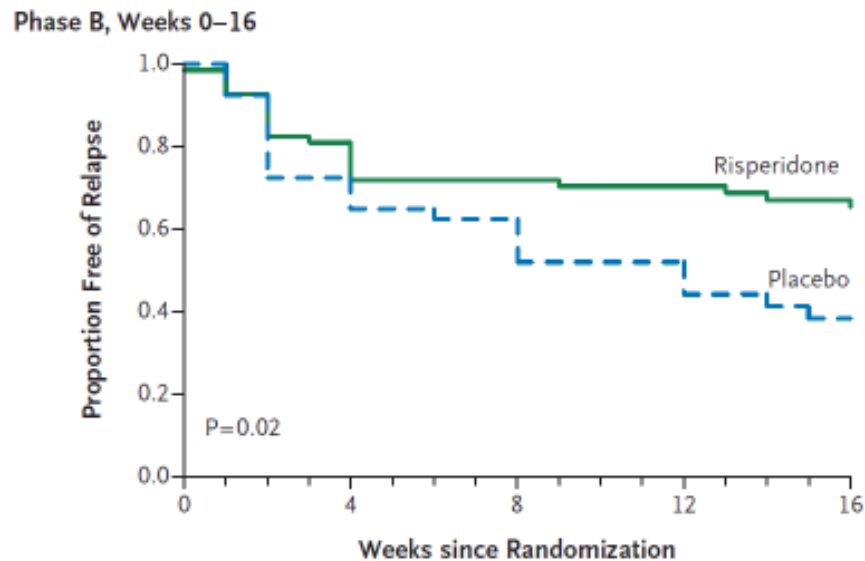
Evaluation de la réponse à la risperidone

B



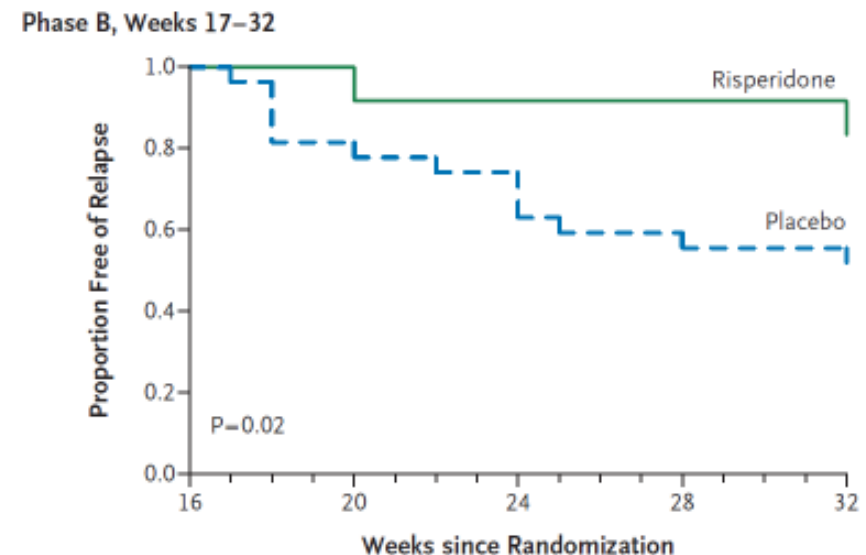
Randomisation en 3 groupes

Rechute après arrêt ou poursuite de la risperidone



No. at Risk

Risperidone	70	68	63	55	54	47	47	46	46	45	44	44	44	43	42	41	41
Placebo	40	40	37	29	29	26	26	24	24	20	20	20	20	15	15	14	13



No. at Risk

Risperidone	13	13	13	13	12	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
Placebo	27	27	26	22	22	21	21	20	20	17	16	16	16	15	15	15	15

Arrêt de la risperidone associé à un risque de rechute

Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study

75 445 nouveaux sujets vivant en institution de 2001-5 (agés ≥ 65) mis sous antipsychotiques (haloperidol, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone). Evaluation du risque de décès toutes causes, et cause spécifique en fonction des traitements

What is already known on this topic

Both typical and atypical antipsychotics carry a black box warning of an increased risk of death in elderly patients with behavioural symptoms associated with dementia

Despite their known risks and the absence of compelling efficacy data, these drugs are still used widely in this population

Little is known about whether different drugs differ in their mortality risk

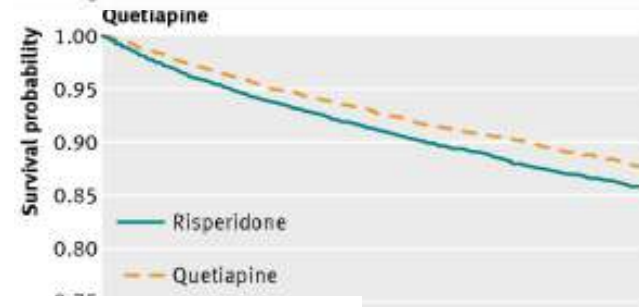
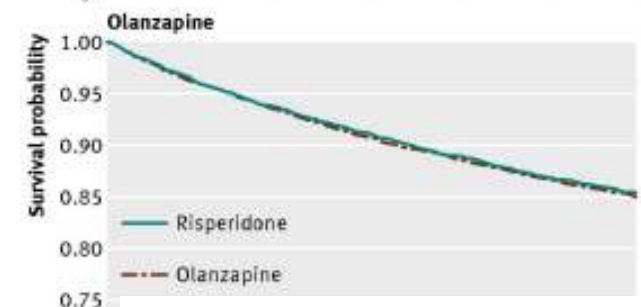
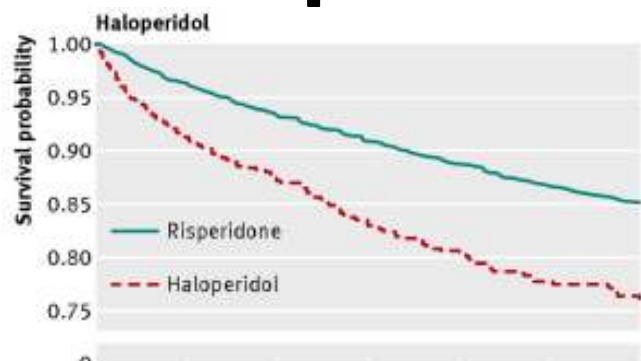
What this study adds

In a large cohort of elderly patients in nursing homes, antipsychotic drugs conferred a dose related risk of death: compared with risperidone, haloperidol users had an increased risk and quetiapine users a decreased risk

The effects were strongest shortly after the start of treatment and remained after adjustment for dose

Though extensive measures were taken to mitigate confounding, and findings were consistent in sensitivity and confirmatory analyses, they should be confirmed with other data sources

Risque de Mortalité en fonction de la molécule



Effect

Haloperidol

High dose v high dose risperidone

Low dose v low dose risperidone

Olanzapine

High dose v high dose risperidone

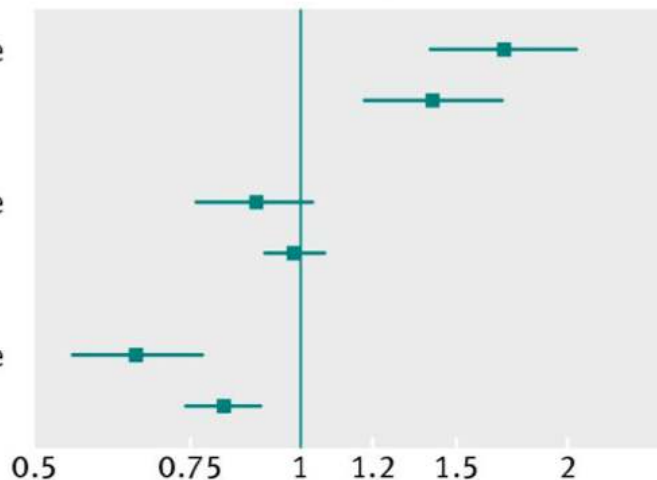
Low dose v low dose risperidone

Quetiapine

High dose v high dose risperidone

Low dose v low dose risperidone

Adjusted hazard ratio (95% CI)



Adjusted hazard ratio (95% CI)

1.70 (1.40 to 2.06)

1.41 (1.18 to 1.69)

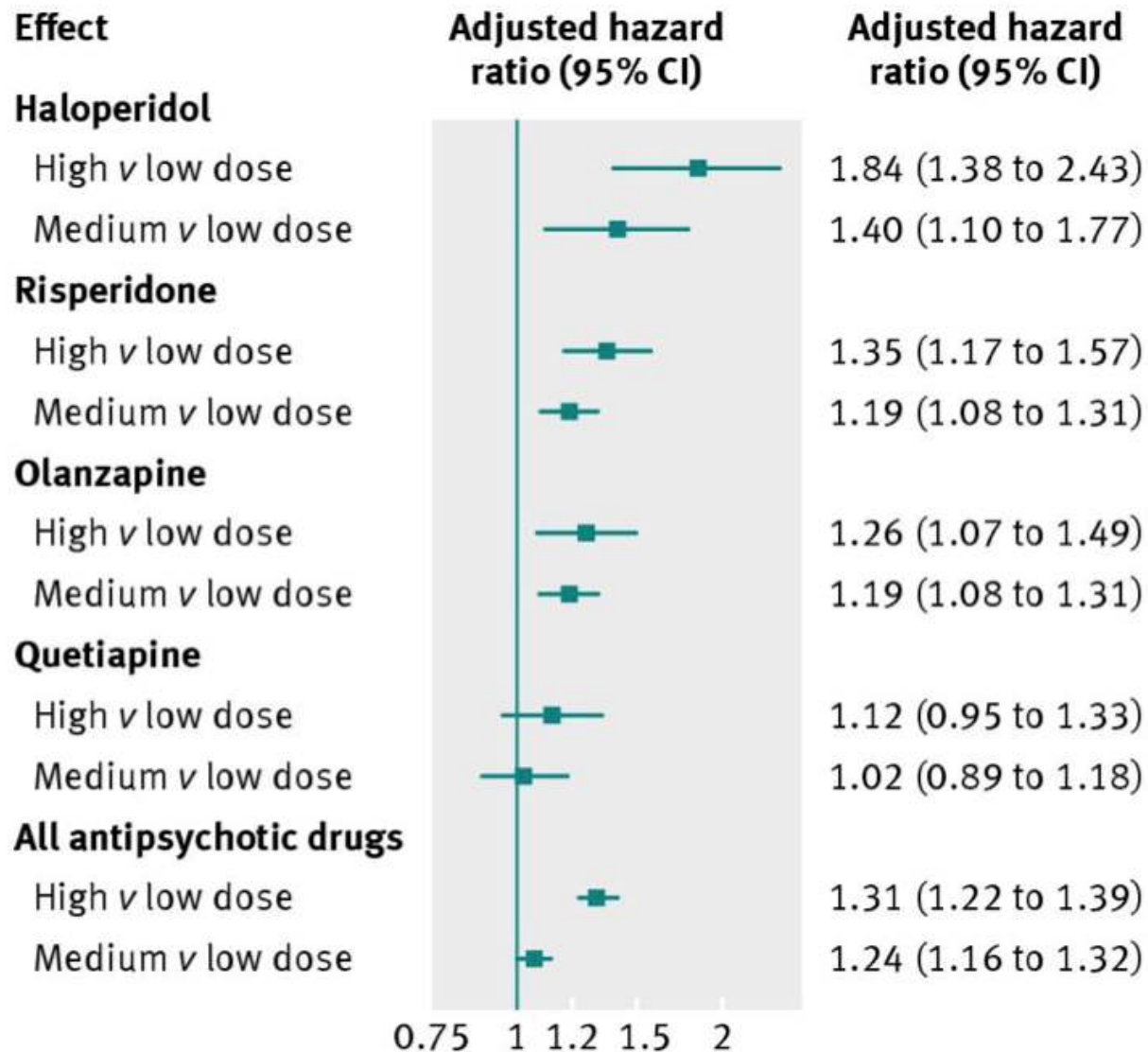
0.89 (0.76 to 1.03)

0.98 (0.91 to 1.06)

0.65 (0.55 to 0.77)

0.82 (0.74 to 0.90)

Effet dose sur la mortalité



Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study

- **Ce que l'on sait :**
 - Les antipsychotiques typiques ou atypiques augmentent le risque de décès chez le sujet âgé dément.
 - En dépit de ces risques, ces traitements sont utilisés dans cette population.
- **Qu'apporte cette étude:**
 - Elle montre une augmentation du risque de décès dose dépendant.
 - Comparativement à la rispéridone, le risque de décès est plus élevé sous haloperidol et moins élevé sous quétiapine.
 - Les effets sont plus importants au tout début du traitement.



BMJ 2014;349:g6420 doi: 10.1136/bmj.g6420 (Published 3 November 2014)

Don't use antipsychotics routinely to treat agitation and aggression in people with dementia

Anne Corbett *lecturer in dementia research*¹, Alistair Burns *professor of old age psychiatry*², Clive Ballard *professor of age related diseases*¹

¹Wolfson Centre for Age-Related Diseases, King's College London, London, UK; ²University of Manchester, Manchester M13 9NT, UK

RESEARCH

Open Access

Efficacy and safety of atypical antipsychotic drug treatment for dementia: a systematic review and meta-analysis

Lin Tan¹, Lan Tan^{1,2,3*}, Hui-Fu Wang³,
Chong Wang² and Jin-Tai Yu^{1,2,3*}

Abstract

Introduction: A wide variety of atypical antipsychotic drugs (risperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone and clozapine) are widely used in the management of neuropsychiatric symptoms, which are commonly seen in dementia, but results from randomised controlled trials (RCTs) on the efficacy and safety of these agents are conflicting. We aimed to quantify the efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs on neuropsychiatric symptoms in dementia patients.

Methods: PubMed, EMBASE, the Cochrane Controlled Trials Register and the Cochrane Database of Systematic Reviews for reports published before August 2014 were searched for eligible randomized controlled trials of atypical antipsychotic drugs therapy in patients with psychotic symptoms of dementia. Two reviewers independently assessed the quality of the trials and extracted information.

Results: Overall, 23 relevant RCTs with 5,819 participants were identified. This meta-analysis demonstrated a significant efficacy of atypical antipsychotics on psychiatric symptoms and cognitive functions compared to placebo. In the meta-analysis, the weighted mean differences (WMDs) in change scores for psychiatric symptoms were in favor of aripiprazole (−4.4, 95% confidence interval (CI) −7.04 to −1.77) and risperidone (−1.48, 95% CI −2.35 to −0.61) compared to placebo. In cognitive effects, WMDs in change scores for the Clinical Global Impression-Change (CGI-C) were in favor of aripiprazole, risperidone, olanzapine and quetiapine which ranged from a −0.30 points mean difference (95% CI: −0.59 to −0.01) in the aripiprazole trials to −0.43 (95% CI: −0.62 to −0.25) in the risperidone group. Patients receiving atypical antipsychotics showed no difference in risk for injuries or falls ($P > 0.05$), significantly higher risks ($P < 0.05$) for somnolence, urinary tract infection, edema and abnormal gait. However, there was no significant evidence for death reported.

Conclusion: Aripiprazole and risperidone are able to improve psychiatric symptoms and slow decline in cognition function at average 12 weeks in patients with neuropsychiatric symptoms of dementia. However, high adverse events may offset the efficacy of atypical antipsychotics in dementia.

Antipsychotics, Other Psychotropics, and the Risk of Death in Patients With Dementia

Number Needed to Harm

Donovan T. Maust, MD, MS; Hyungjin Myra Kim, ScD; Lisa S. Seyfried, MD, MS; Claire Chiang, PhD; Janet Kavanagh, MS; Lon S. Schneider, MD, MS; Helen C. Kales, MD

IMPORTANCE Antipsychotic medications are associated with increased mortality in older adults with dementia, yet their absolute effect on risk relative to no treatment or an alternative psychotropic is unclear.

OBJECTIVE To determine the absolute mortality risk increase and number needed to harm (NNH) (ie, number of patients who receive treatment that would be associated with 1 death) of antipsychotic, valproic acid and its derivatives, and antidepressant use in patients with dementia relative to either no treatment or antidepressant treatment.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS A retrospective case-control study was conducted in the Veterans Health Administration from October 1, 1998, through September 30, 2009. Participants included 90 786 patients 65 years or older with a diagnosis of dementia. Final analyses were conducted in August 2014.

EXPOSURES A new prescription for an antipsychotic (haloperidol, olanzapine, quetiapine, and risperidone), valproic acid and its derivatives, or an antidepressant (46 008 medication users).

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Absolute change in mortality risk and NNH over 180 days of follow-up in medication users compared with nonmedication users matched on several risk factors. Among patients in whom a treatment with medication was initiated, mortality risk associated with each agent was also compared using the antidepressant group as the reference, adjusting for age, sex, years with dementia, presence of delirium, and other clinical and demographic characteristics. Secondary analyses compared dose-adjusted absolute change in mortality risk for olanzapine, quetiapine, and risperidone.

Antipsychotics, Other Psychotropics, and the Risk of Death in Patients With Dementia

Number Needed to Harm

Donovan T. Maust, MD, MS; Hyungjin Myra Kim, ScD; Lisa S. Seyfried, MD, MS; Claire Chiang, PhD; Janet Kavanagh, MS; Lon S. Schneider, MD, MS; Helen C. Kales, MD

RESULTS Compared with respective matched nonusers, individuals receiving haloperidol had an increased mortality risk of 3.8% (95% CI, 1.0%-6.6%; $P < .01$) with an NNH of 26 (95% CI, 15-99); followed by risperidone, 3.7% (95% CI, 2.2%-5.3%; $P < .01$) with an NNH of 27 (95% CI, 19-46); olanzapine, 2.5% (95% CI, 0.3%-4.7%; $P = .02$) with an NNH of 40 (95% CI, 21-312); and quetiapine, 2.0% (95% CI, 0.7%-3.3%; $P < .01$) with an NNH of 50 (95% CI, 30-150). Compared with antidepressant users, mortality risk ranged from 12.3% (95% CI, 8.6%-16.0%; $P < .01$) with an NNH of 8 (95% CI, 6-12) for haloperidol users to 3.2% (95% CI, 1.6%-4.9%; $P < .01$) with an NNH of 31 (95% CI, 21-62) for quetiapine users. As a group, the atypical antipsychotics (olanzapine, quetiapine, and risperidone) showed a dose-response increase in mortality risk, with 3.5% greater mortality (95% CI, 0.5%-6.5%; $P = .02$) in the high-dose subgroup relative to the low-dose group. When compared directly with quetiapine, dose-adjusted mortality risk was increased with both risperidone (1.7%; 95% CI, 0.6%-2.8%; $P = .003$) and olanzapine (1.5%; 95% CI, 0.02%-3.0%; $P = .047$).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE The absolute effect of antipsychotics on mortality in elderly patients with dementia may be higher than previously reported and increases with dose.

Table 2. Crude Death Rates During a 180-Day Observation Period Among Patients With Dementia Starting Therapy With a New Medication

Medication	No. of Pair ^a	Death, No. (%)		Risk Difference, % (95% CI) ^b	NNH (95% CI) ^b
		Users	Nonusers		
Haloperidol	1921	398 (20.7)	162 (8.4)	3.8 (1.0 to 6.6) ^c	26 (15 to 99)
Olanzapine	1908	265 (13.9)	187 (9.8)	2.5 (0.3 to 4.7) ^d	40 (21 to 312)
Quetiapine	4621	545 (11.8)	378 (8.2)	2.0 (0.7 to 3.3) ^c	50 (30 to 150)
Risperidone	6338	883 (13.9)	538 (8.5)	3.7 (2.2 to 5.3) ^c	27 (19 to 46)
Valproic acid	901	110 (12.2)	65 (7.2)	4.1 (-1.0 to 9.2)	NA ^e
Antidepressant	29 704	2472 (8.3)	2367 (8.0)	0.6 (0.3 to 0.9) ^c	166 (107 to 362)

Table 4. Initially Prescribed Mean Daily Dose and Haloperidol-Equivalent Dosage Groups of Atypical Antipsychotic Medications

Medication	Overall		Haloperidol-Equivalent Dosage, mg/d					
			Low (<1.5)		Medium (1.5 to <3.0)		High (≥3.0)	
	No. of Users	Mean (Range) Dosage, mg/d	No. of Users	Range	No. of Users	Range	No. of Users	Range
Olanzapine	1776	4.63 (1.25-40.00)	875	1.25-3.75	629	5.00-6.00	272	7.50-40.00
Quetiapine	3945	52.15 (0.75-1600.00)	3686	0.75-112.50	178	125.00-200.00	81	225.00-1600.00
Risperidone	5473	0.84 (0.13-9.00)	4741	0.13-1.00	575	1.25-2.00	157	2.50-9.00

Table 3. Adjusted Mortality Risk Differences in Death Rates During the 180-Day Observation Period Between Medication Users and Antidepressant Users^a

Medication	Risk Difference, % (95% CI)	NNH (95% CI)
Antidepressant	[Reference]	NA
Haloperidol	12.3 (8.6-16.0) ^b	8 (6-12)
Olanzapine	7.0 (4.2-9.8) ^b	14 (10-24)
Quetiapine	3.2 (1.6-4.9) ^b	31 (21-62)
Risperidone	6.1 (4.1-8.2) ^b	16 (12-25)
Valproic acid	5.1 (1.8-8.4) ^b	20 (12-56)

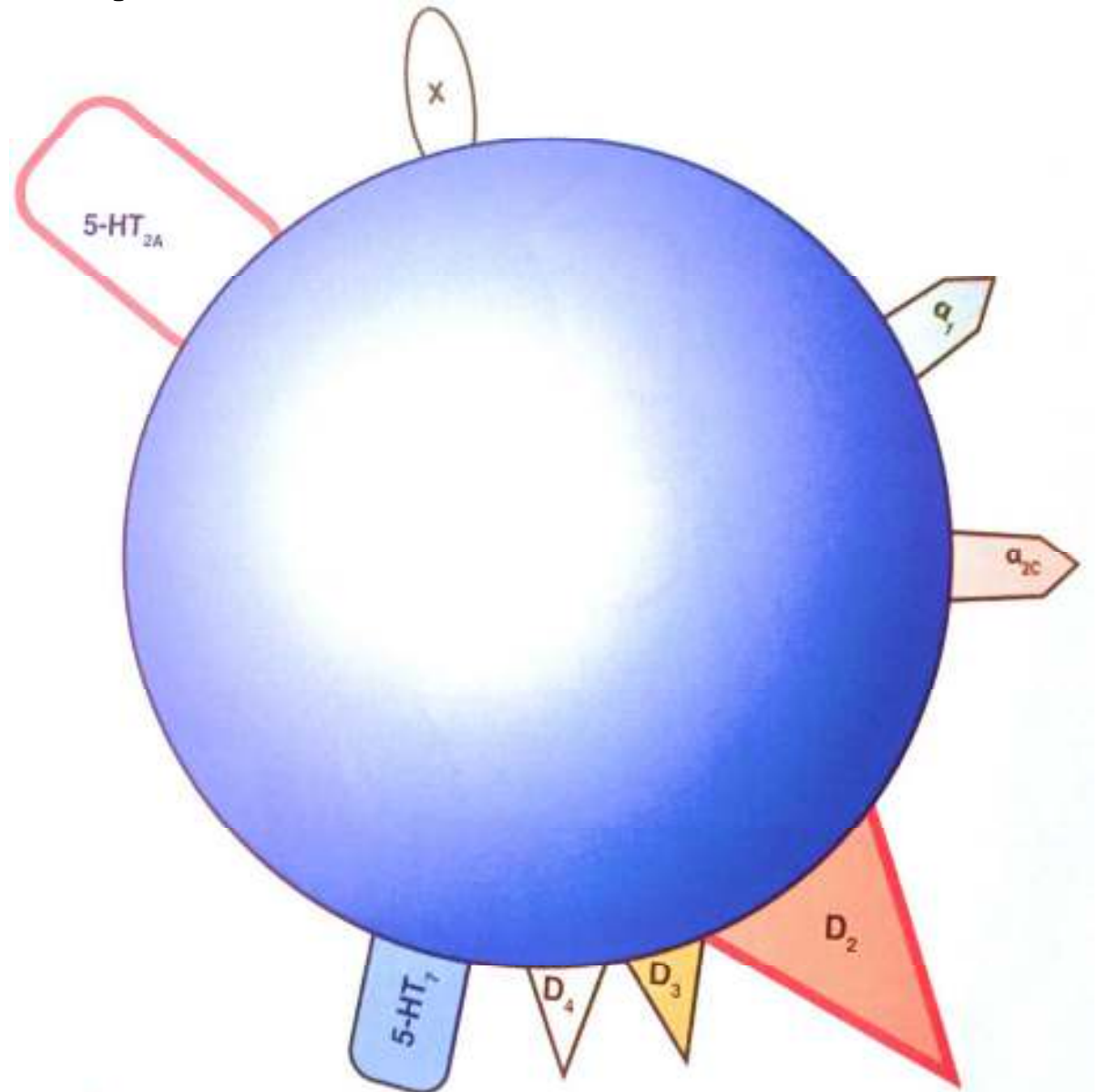
Conclusion

- **Traitement antipsychotique dans l'agitation, troubles psychotiques dans la démence:**
 - **Exclure les antipsychotiques est illusoire:**
 - Situation urgente, dangerosité, ...
 - Peu d'autres alternatives!
 - **Prise en charge non médicamenteuse, manque encore d'études correctement menées.**
 - **Chez les patients qui nécessitent un traitement antipsychotique (agitation, hallucinations, idées délirantes) il est recommandé:**
 - De commencer aux doses les plus faibles,
 - D'augmenter progressivement (trouver la juste dose),
 - D'essayer l'arrêt progressif une fois la crise maîtrisée et le bilan étiologique réalisée
 - Plutôt un atypique? Lequel?
- **Objectif: optimiser le rapport bénéfice/risque**

Lequel utilisé?
Lesquels utilisés?

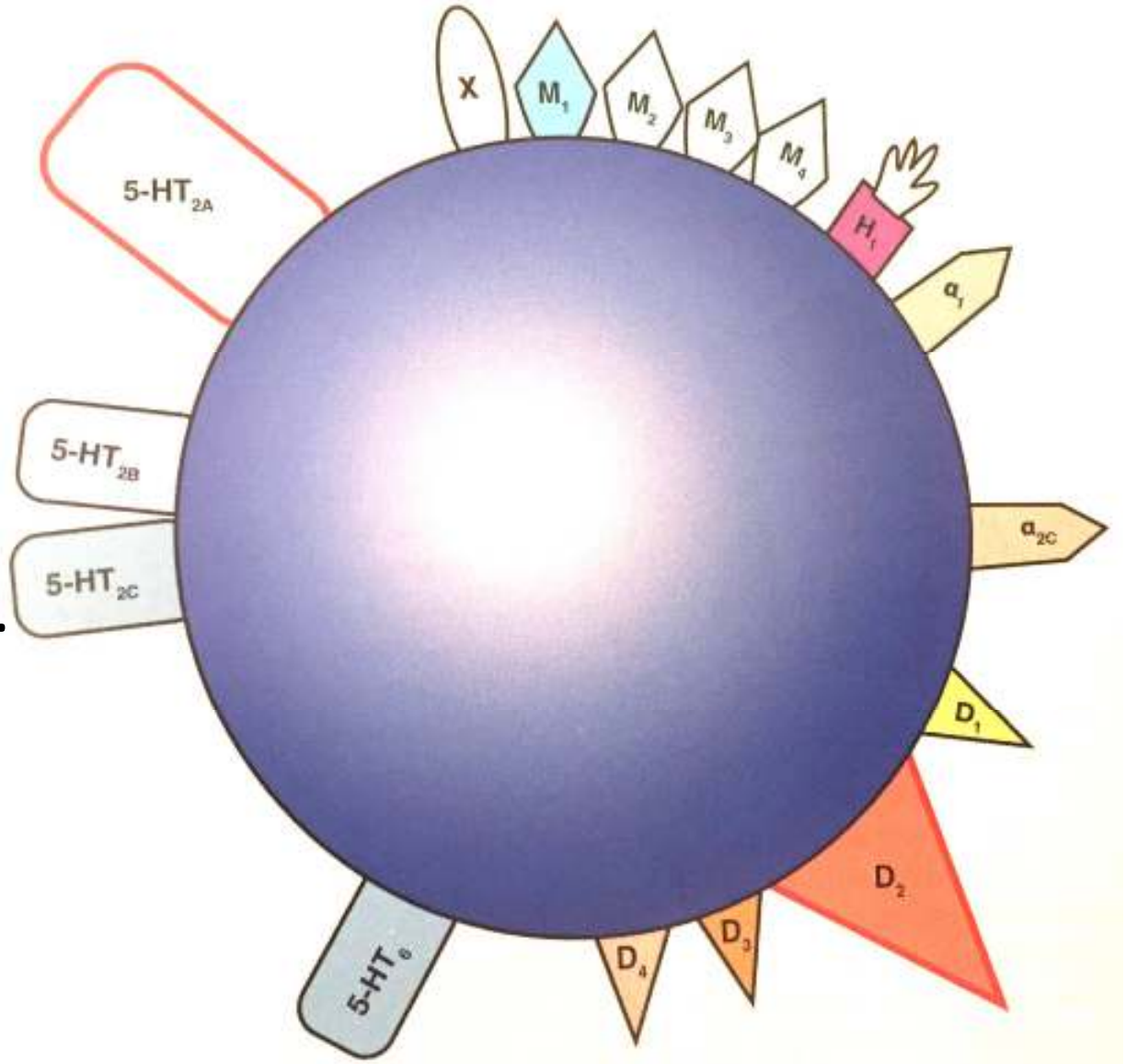
Risperidone

- Galénique: cp, orodips, sol buv
- AMM, reco HAS
- Pic plasmatique: 1 à 2 h.
- Demi-vie: 24 h
- Métabolisme: 2D6
- Chez le sujet âgé: concentrations plus élevées 43%, demi-vie plus longue de 38%.
- Diminution de 60% de la clairance chez insuffisant rénal.



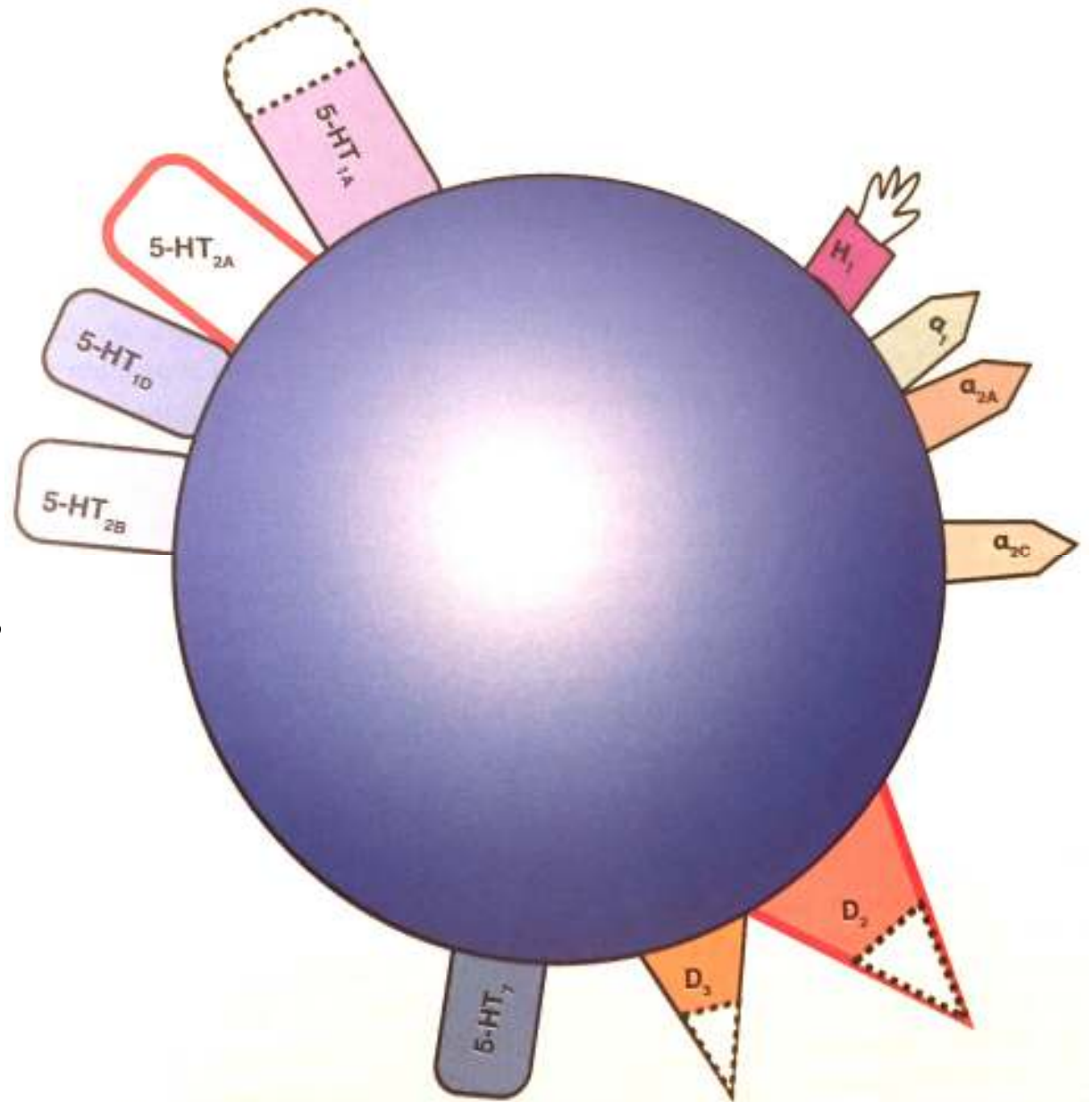
Olanzapine

- Galénique: cp, velotab
- Hors AMM, Reco HAS
- Pic plasmatique: 5 à 8 h.
- Demi-vie: 52 h
- Métabolisme: P450
- Chez le sujet âgé: demi-vie plus longue.
- Pas trop de modification de la clairance chez insuffisant rénal.



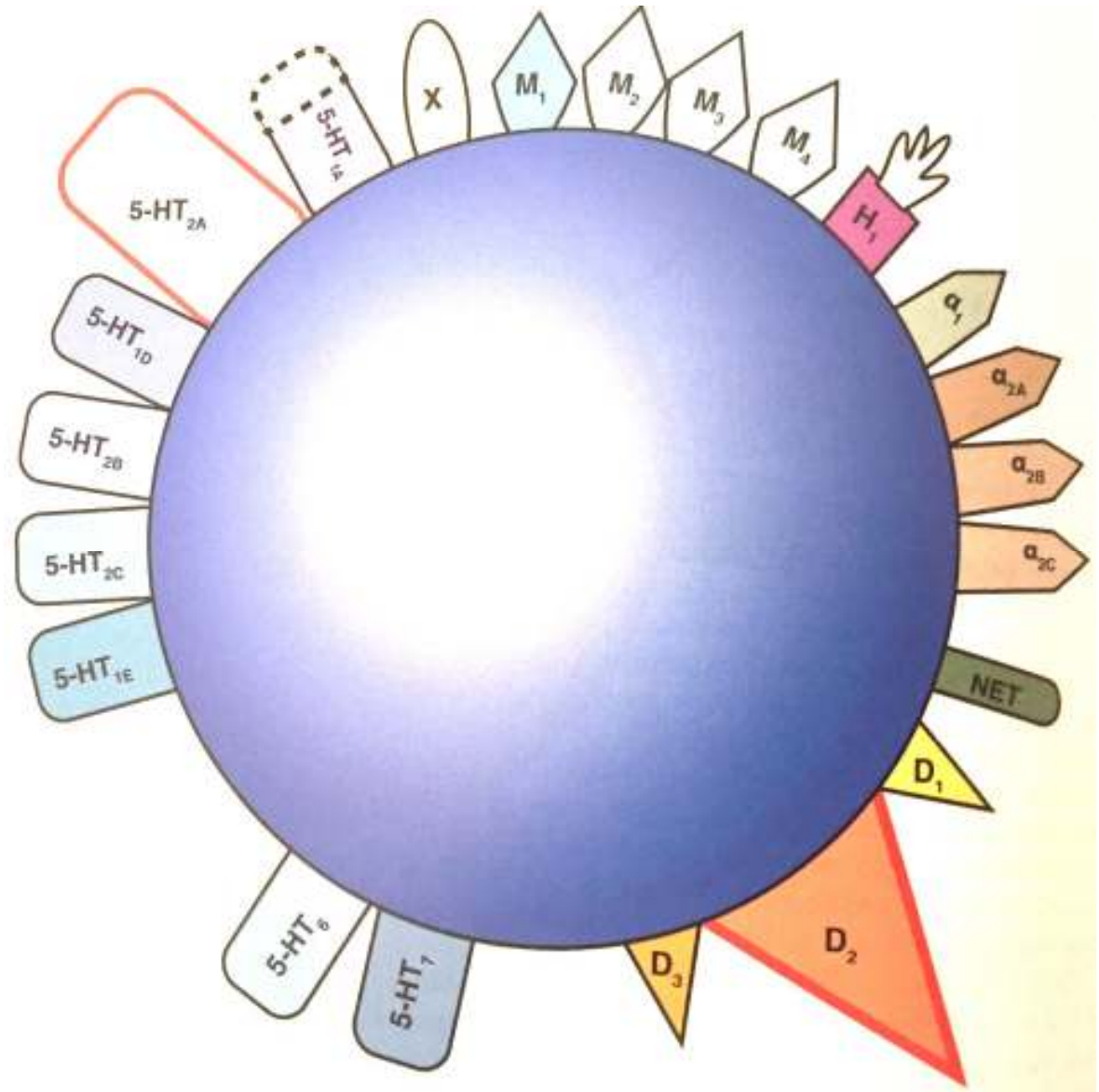
Aripiprazole

- Galénique: cp, orodips
- Hors AMM
- Pic plasmatique: 3 à 5 h.
- Demi-vie: 75 h
- Métabolisme: 2D6 et 3A4
- Chez le sujet âgé: pas de modification.
- Pas de modification chez insuffisant rénal.



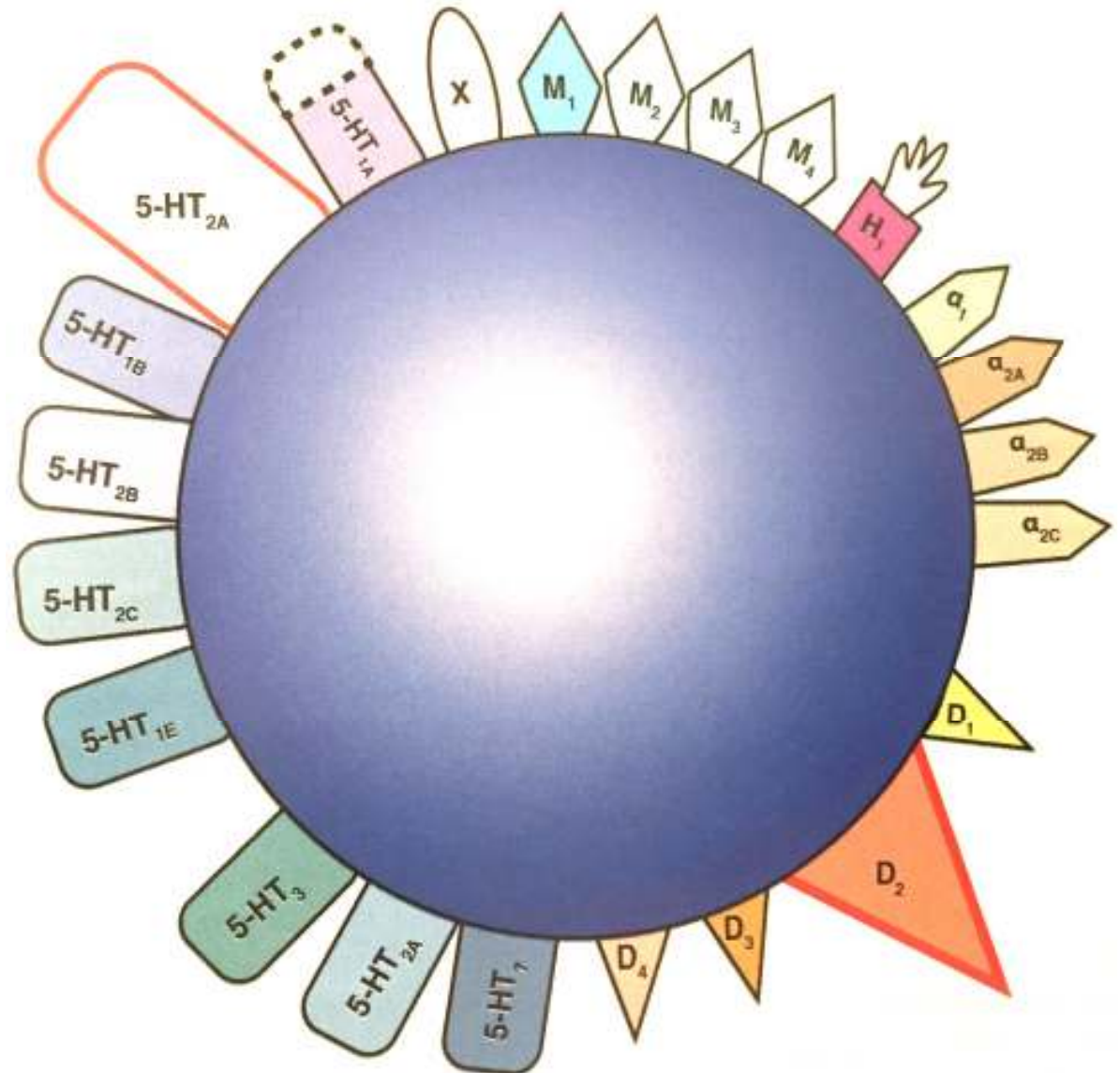
Quetiapine

- Galénique: cp LP.
- Pic plasmatique: 6 h.
- En dehors des repas.
- Hors AMM
- Demi-vie: 7 et 12 h
- Métabolisme: 3A4
- Chez le sujet âgé: clairance moyenne inférieure de 30 à 50%.
- Diminution de 25% de la clairance chez insuffisant rénal.



Clozapine

- Galénique: cp
- Hors AMM, sauf Parkinson
- Agranulocytose
- Pic plasmatique: entre 0.4 à 4 h. Moy 2h
- Demi-vie: biphasique entre 6 et 26 h, Moy 12h.
- Chez le sujet âgé: NC.
- NC chez insuffisant rénal.



Indication pour les typiques

- **Haloperidol: cp, sol buv, inj**
 - Pic plasmatique entre 2 et 6h (35 min IM)
 - Demi-vie 24h (entre 12 et 38h)
 - Métabolite inactif (1% inchangé éliminé par le rein)
- **Loxapine: cp, sol buv, inj**
 - Pic plasmatique entre 1h30 (35 min IM)
 - Demi-vie 8h
 - 70% éliminé par le rein
- ...

Peut-on encore prescrire des Neuroleptiques?

Messages

- **Oui... Mais... Limiter la mauvaise balance Bénéfice/risque.**
- **Réévaluer les prescriptions.**
- **Choix du neuroleptiques dépend de nombreux facteurs.**
- **Des tendances: quetiapine, aripiprazole... Mais...**
- **Connaitre ces médicaments pour limiter les risques.**
- **Rester vigilant quant à la littérature...**