

# Essai TOPRADER

Angèle Consoli

Service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent du

Pr David Cohen

Pitié-Salpêtrière, Paris

*Journée Nationale PWF \_ 12/10/2019*

# Centre référent maladies rares à expression psychiatrique

- 1<sup>ère</sup> labellisation du CR en 2007
  - CRMR à expression psychiatrique et schizophrénies à début précoce*
- 1<sup>er</sup> et seul centre référent psychiatrique en France
- Un champ d'actions large couvrant des pathologies très variées
- Une activité transversale et pluridisciplinaire par nature
- Porte d'entrée « troubles du comportement »
- Un axe principal : le **diagnostic fonctionnel** au service des patients et des professionnels les prenant en charge

# CARTOGRAPHIE DU CRMR A EXPRESSION PSYCHIATRIQUE

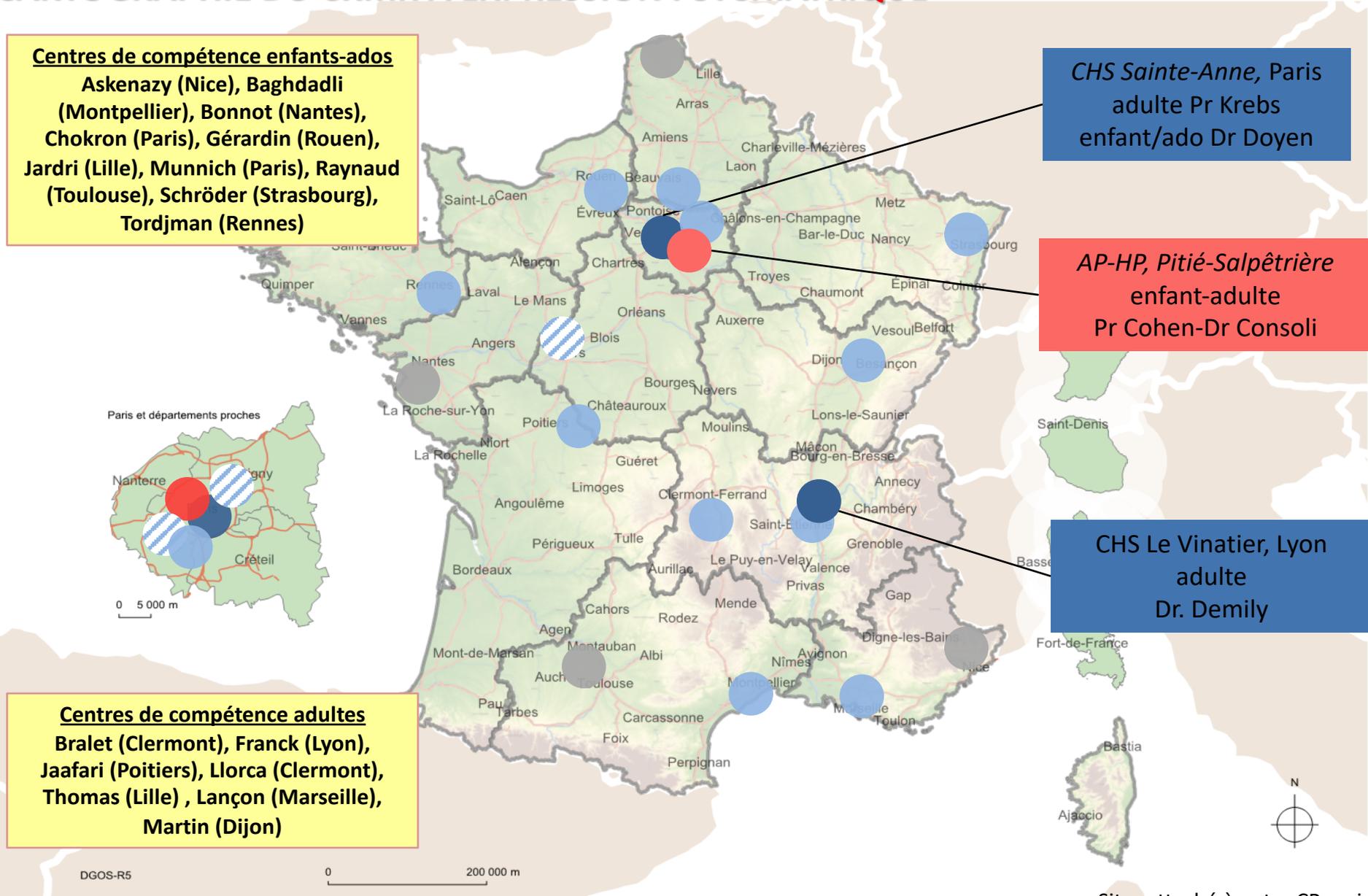
**Centres de compétence enfants-ados**  
 Askenazy (Nice), Baghdadli (Montpellier), Bonnot (Nantes), Chokron (Paris), Gérardin (Rouen), Jardri (Lille), Munnich (Paris), Raynaud (Toulouse), Schröder (Strasbourg), Tordjman (Rennes)

CHS Sainte-Anne, Paris  
 adulte Pr Krebs  
 enfant/ado Dr Doyen

AP-HP, Pitié-Salpêtrière  
 enfant-adulte  
 Pr Cohen-Dr Consoli

CHS Le Vinatier, Lyon  
 adulte  
 Dr. Demily

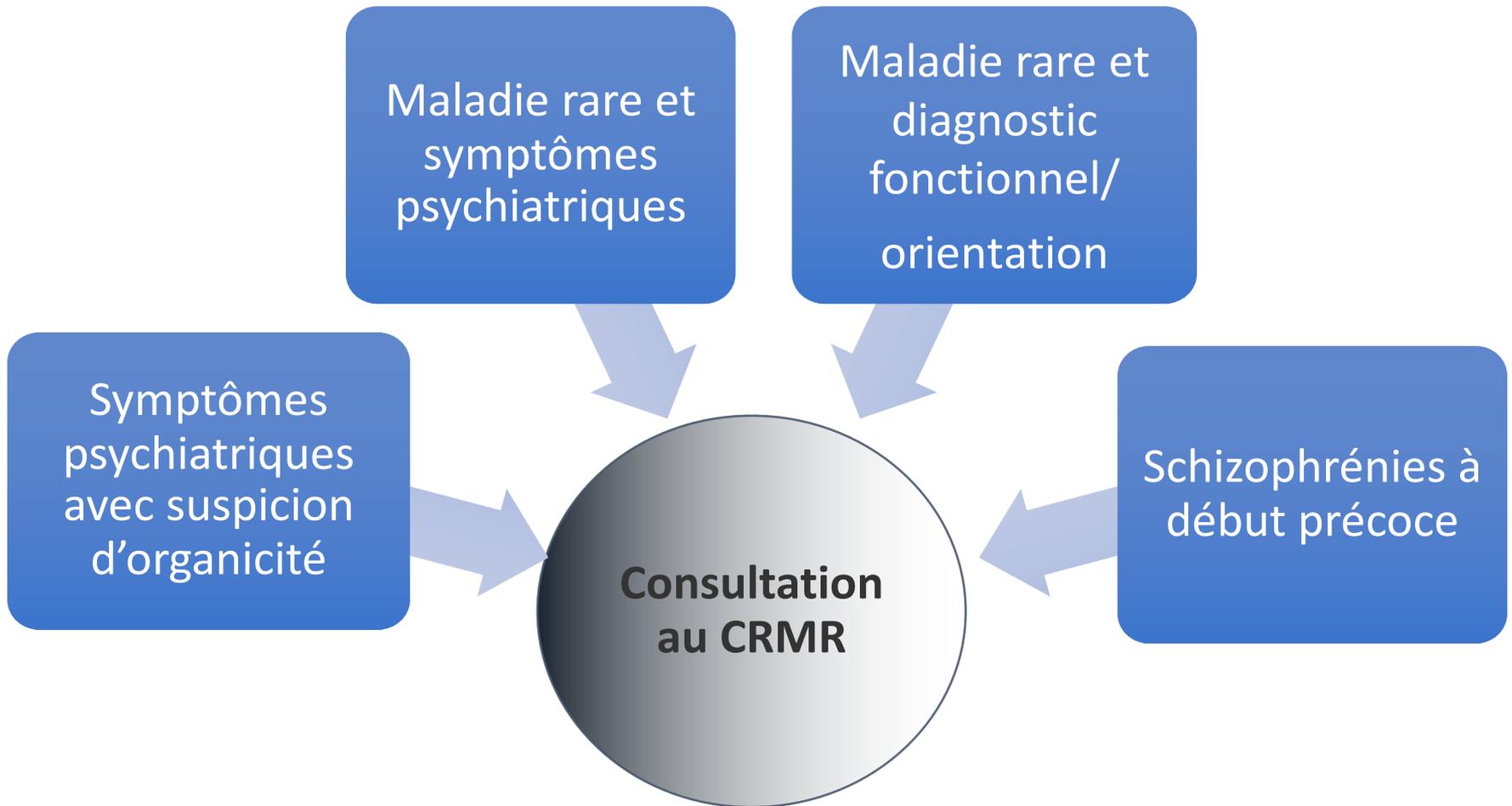
**Centres de compétence adultes**  
 Bralet (Clermont), Franck (Lyon), Jaafari (Poitiers), Llorca (Clermont), Thomas (Lille), Lançon (Marseille), Martin (Dijon)



- Site coordonnateur
- Sites constitutifs
- Centres de compétence
- ◐ Site rattaché à autre CR mais partenaire sur les aspects psychiatriques

DGOS-R5

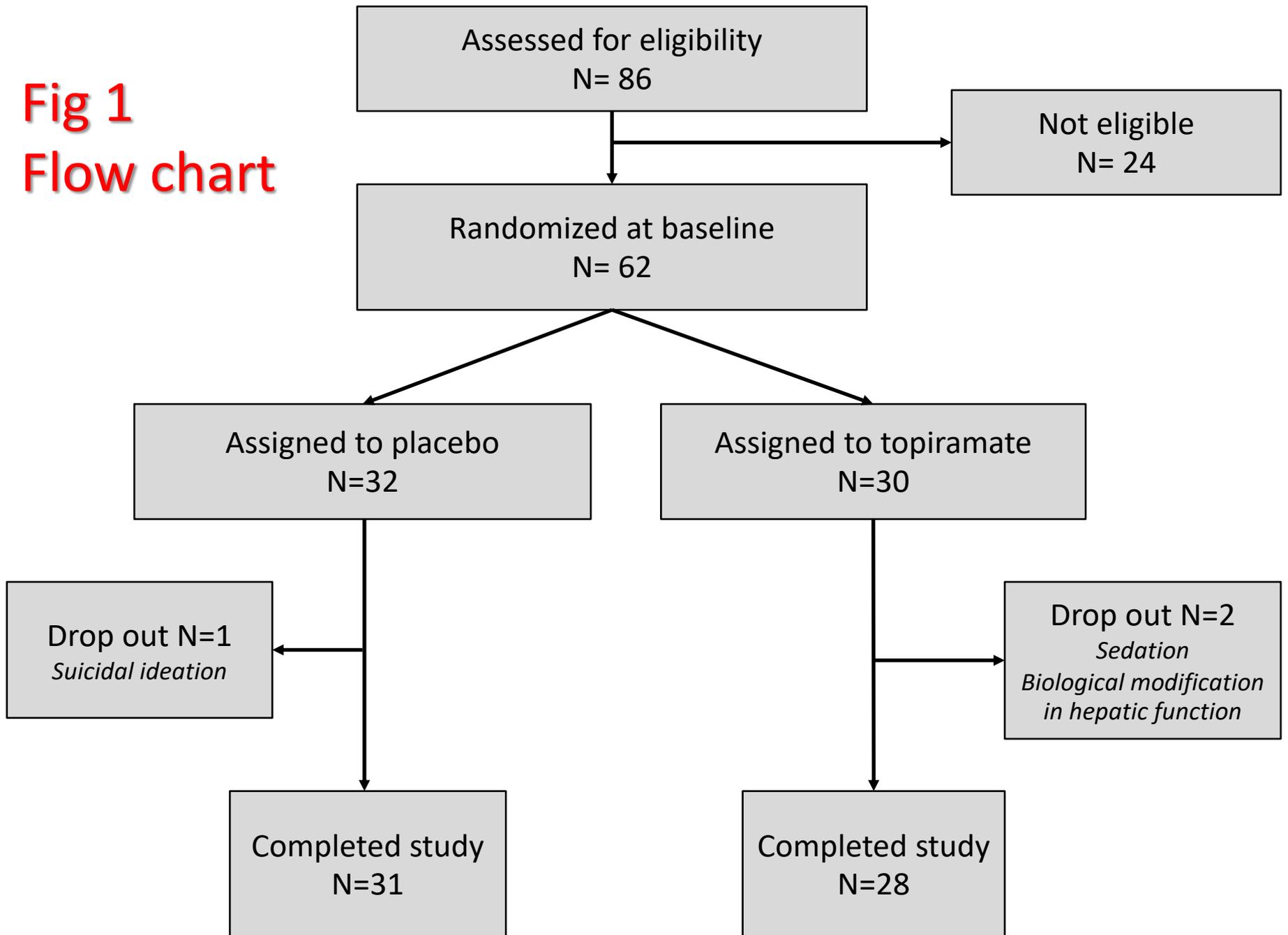
# Quels patients ?



# Essai randomisé contrôlé en double aveugle topiramate versus placebo dans le SPW

- Etude de l'efficacité et de la tolérance du topiramate sur l'irritabilité/l'agressivité, les troubles du comportement alimentaires, les lésions de grattage chez des sujets présentant un syndrome de Prader Willi sur 8 semaines
  - Étude multicentrique: Hendaye, Toulouse et Paris
  - Critère d'évaluation principale: CGI-amélioration *Clinical Global impression -Improvement*
  - Objectifs secondaires: troubles du comportement alimentaire (*échelle de Dickens*), irritabilité/agressivité (*Aberrant Behaviour Checklist*) et lésions de grattage (*Self-Injurious Behaviour scale*)
  - IMC

**Fig 1**  
**Flow chart**



**Table 1: Socio-demographic and clinical characteristics of the participants**

	Placebo (n=32)	Topiramate (n=30)	Total (n=62)
<b>Gender</b>			
Female n (%)	18 (56.2)	14 (46.7)	32 (51.6)
Male n (%)	14 (43.8)	16 (53.3)	30 (48.4)
<b>Age mean (sd) [range]</b>	23.97 (8.16) [12-43]	23.7 (8.58) [12-36]	23.84 (8.3) [12-43]
<b>Type of genetic abnormality</b>			
Deletion n (%)	20 (62.5)	22 (73.3)	42 (67.7)
Disomy n (%)	11 (34.4)	7 (23.3)	18 (29)
Other n (%)	1 (3.1)	1 (3.3)	2 (3.2)
<b>Body Mass index (kg/m<sup>2</sup>) mean (sd)</b>	41.03 (12.9)	40.43 (12.68)	40.74 (12.69)
<b>Setting</b>			
Outpatient n (%)	16 (50)	17 (56.7)	33 (53.2)
Inpatient n (%)	16 (50)	13 (43.3)	29 (46.8)

# Résultats-1

- Efficacité du topiramate
  - Pas d'effet significatif sur CGI-improvement
  - Effet significatif au cours du temps sur les troubles du comportement alimentaire (*Dickens behaviour /severity*) dans le groupe TOP versus groupe PLO
  - Relation dose –effet significative
  - Pas d'effet significatif sur troubles du comportement
  - Pas d'effet significatif sur lésions de grattage
  - Tendance à une diminution du BMI dans le groupe TOP versus PLO

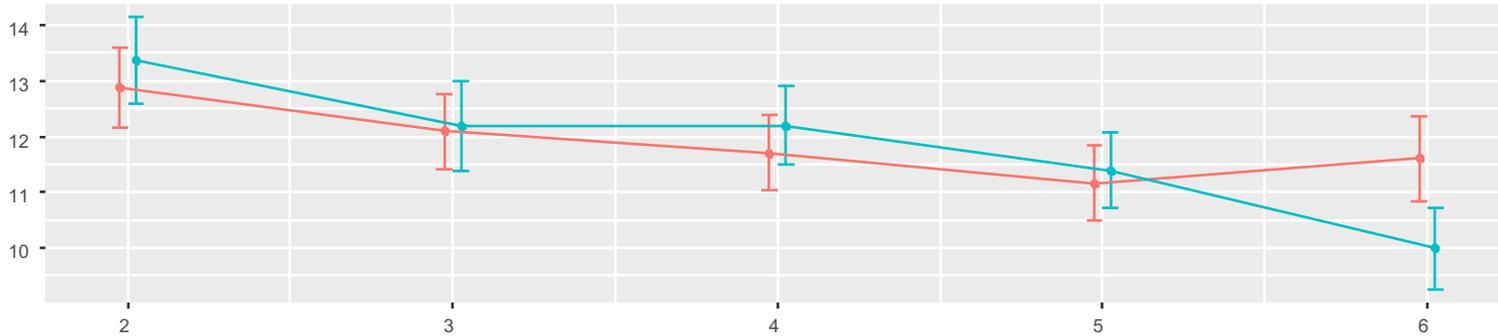
**Table 2: Changes in clinical characteristics from baseline to last visit (8weeks)**

	Placebo (n=32)		Topiramate (n=30)		Test	p
	Baseline	8 weeks	Baseline	8 weeks		
	PRIMARY VARIABLE					
CGI-I: n (%) much and very much improved		7 (22.6%)		9 (30%)	Pearson Chi-squared	.51
	SECONDARY VARIABLES: mean (SD)					
Dickens, Behaviour	12.88 (4.08)	11.6 (4.11)	13.37 (4.23)	10 (3.88)	β topi: 1.47 β time: -.297 β inter: -.39	.18 .005 .011
Dickens, Drive	11.16 (3.61)	9.83 (3.53)	11.87 (4.13)	8.96 (4.39)	β topi: 1.61 β time: -.343 β inter: -.292	.163 .006 .1
Dickens, Severity	4.81 (2.13)	4.3 (1.64)	5.17 (2.46)	3.82 (2.16)	β topi: 0.88 β time: -.076 β inter: -.233	.14 .21 .007
BMI, kg/m2	41.03 (12.9)	40.46 (11.38)	40.43 (12.68)	38.66 (11.14)	β topi: -.259 β time: -8.125 β inter: 1.4	.8 <.001 .16

CGI= Clinical Global Impression; ABC=Aberrant Behaviour Checklist; SIBS= Self-Injurious Behavior Scale; BMI= Body Mass Index ; BPRS= Brief psychiatric Rating Scale; β topi: β topiramate; β inter: β topiramate\*time.

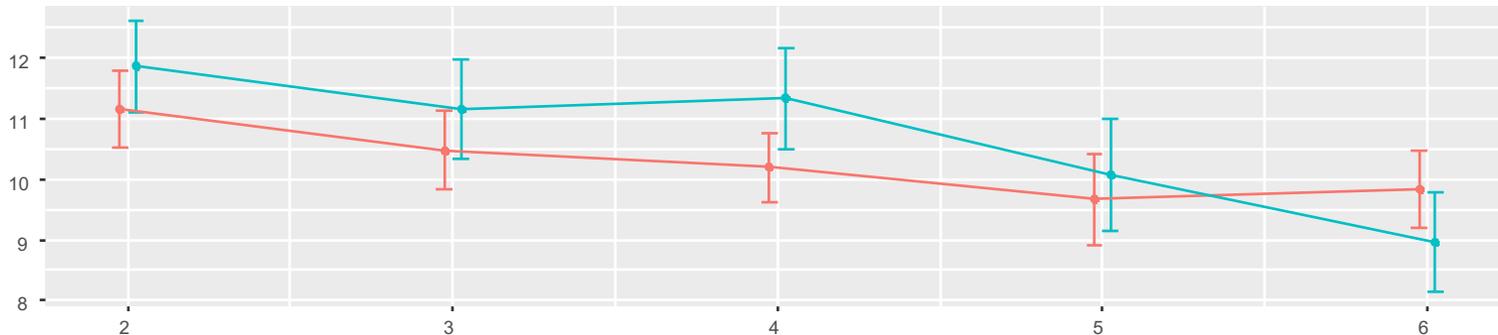
# Fig 2 Dickens results

Dickens: Behaviour



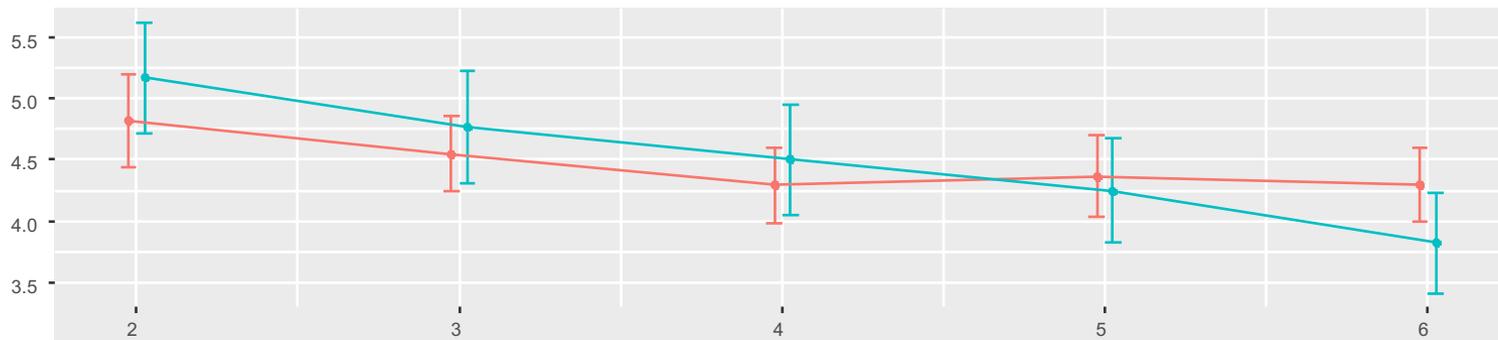
placebo  
topiramate  
 $p=0.011$

Dickens: Drive



placebo  
topiramate  
 $p=0.101$

Dickens: Severity



placebo  
topiramate  
 $p=0.007$

<b>BPRS</b>	<b>27.59 (10.46)</b>	<b>27.2 (9.55)</b>	<b>27.53 (10.96)</b>	<b>26.54 (12.73)</b>	<b>β topi: -.929</b> <b>β time: -.337</b> <b>β inter:.025</b>	<b>.75</b> <b>.026</b> <b>.91</b>
<b>ABC, Irritability</b>	10.28 (7.88)	4.73 (5.51)	9.7 (7.28)	4.71 (6.62)	β topi: -1.11 β time: -1.23 β inter:.277	.55 <.001 .39
<b>ABC, Lethargy</b>	6.47 (7.32)	3.47 (4.88)	5.5 (6.06)	4.25 (4.91)	β topi: -1.48 β time: -.727 β inter: .506	.34 <.001 .021
<b>ABC, Stereotypie</b>	0.66 (1.64)	0.67 (1.81)	1.27 (3.62)	1.18 (3.61)	β topi: .525 β time: -.023 β inter:-.009	.46 .62 .89
<b>ABC, Hyperactivity</b>	4.44 (5.32)	2.3 (3.11)	6.2 (8.79)	4.64 (7.65)	β topi: 1.59 β time: -.426 β inter: .043	.33 .001 .82
<b>ABC, Inappropriate speech</b>	2.28 (3.21)	1.5 (2.32)	2.13 (2.92)	1.5 (2.77)	β topi: -.016 β time: -.158 β inter:.031	.98 .015 .74
<b>SIBS, skin picking</b>	7.69 (5.89)	5.67 (3.87)	9.17 (5.84)	7 (5.46)	β topi: .584 β time: -.528 β inter: .11	.69 <.001 .61

# Résultats-2

- Effets modulateurs:
  - Effet du statut génétique
    - Amélioration des troubles du comportement alimentaire d'autant plus significatifs que patients avec disomie
  - Effet du site /hospitalisation
    - Amélioration des troubles du comportement alimentaire (*severity score Dickens*) d'autant plus significatifs que patients hospitalisés (HM Hendaye)

# Tolérance

Table 3: Adverse events (n=23)

	Placebo (n=9)	Topiramate (n=14)	Total (n=23)
Sedative effects or psychomotor slowdown	0	4 (28.6%)	4 (17.4%)
Anxiety and tears	1 (11%)	0	1 (4.3%)
Suicidal ideations	1 (11%)	0	1 (4.3%)
Hospitalization (suicidal attempt)	1 (11%)	0	1 (4.3%)
Biological modifications in hepatic function	3 (33.3%)	4 (28.6%)	7 (30.4%)
Hyperammonemia	2 (22%)	4 (28.6%)	6 (26%)
Skin rash	1 (11%)	0	1 (4.3%)
Infectious episode	0	2 (14.2%)	2 (8.7%)

# Conclusion

- 1<sup>er</sup> essai randomisé contrôlé en double aveugle topiramate versus placebo



**Diminution des troubles du comportement alimentaire**

Bonne tolérance excepté effets sédatifs

Tendance à une diminution du BMI sur 8 semaines (5 semaines à 200mg)

Relation dose-effet

Effet d'autant plus important que hospitalisation associée (Hendaye) et anomalie génétique de type disomie

# Encadrement des prescriptions hors AMM

## Loi du 29 décembre 2011

- En cas d'absence d'alternative thérapeutique appropriée (AMM ou ATU) sous réserve que :
  - L'indication ait fait l'objet d'une RTU établie par l'ANSM
  - Ou que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.
- Le prescripteur doit informer le patient :
  - Que la prescription n'est pas conforme à l'AMM
  - Des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament
- La prescripteur doit :
  - Mentionner sur l'ordonnance : « Prescription hors AMM »
  - Motiver la prescription dans le dossier patient

# Surveillance clinique et biologique

- Surveillance clinique: sédation, tr psychiatriques
- Bilan biologique avant mise en place traitement

A 1 mois après introduction puis tous les 6 mois (plus rapproché si anomalie)

Iono sanguin, creat, urée, clairance de la créatinine

NFS

Bilan hépatique

Ammoniémie

Bicarbonates

Réserves alcalines