

# Neuroleptiques en psychiatrie

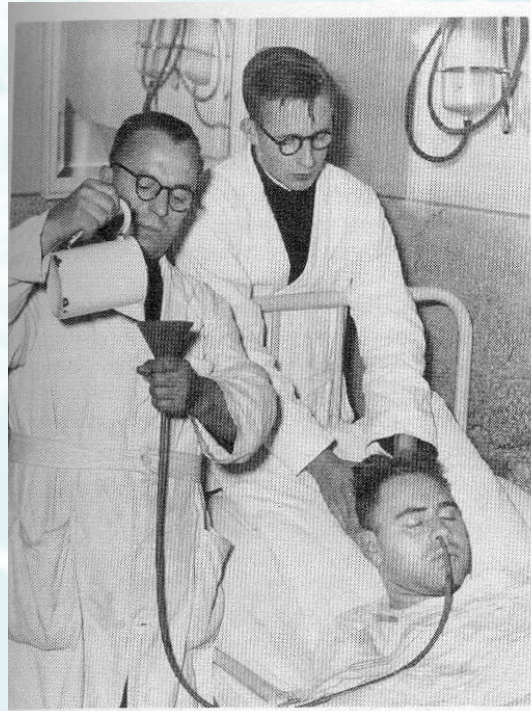
Prof E. Constant



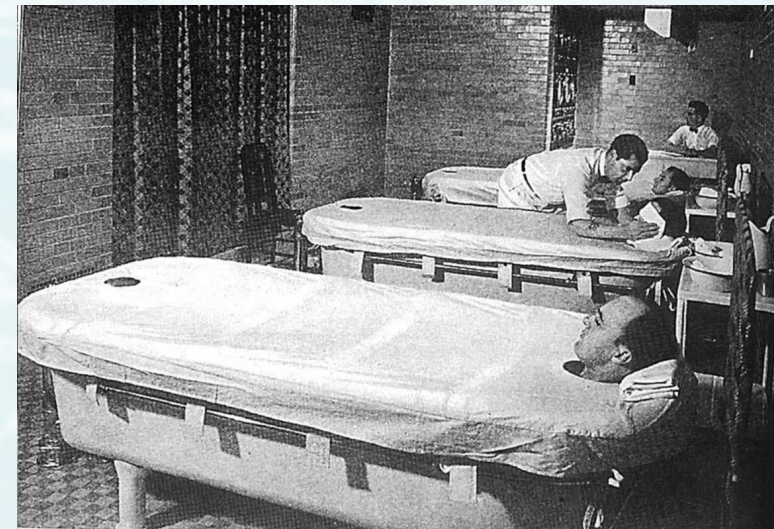
# Avant l'ère des neuroleptiques....



**La chaise  
tournante**

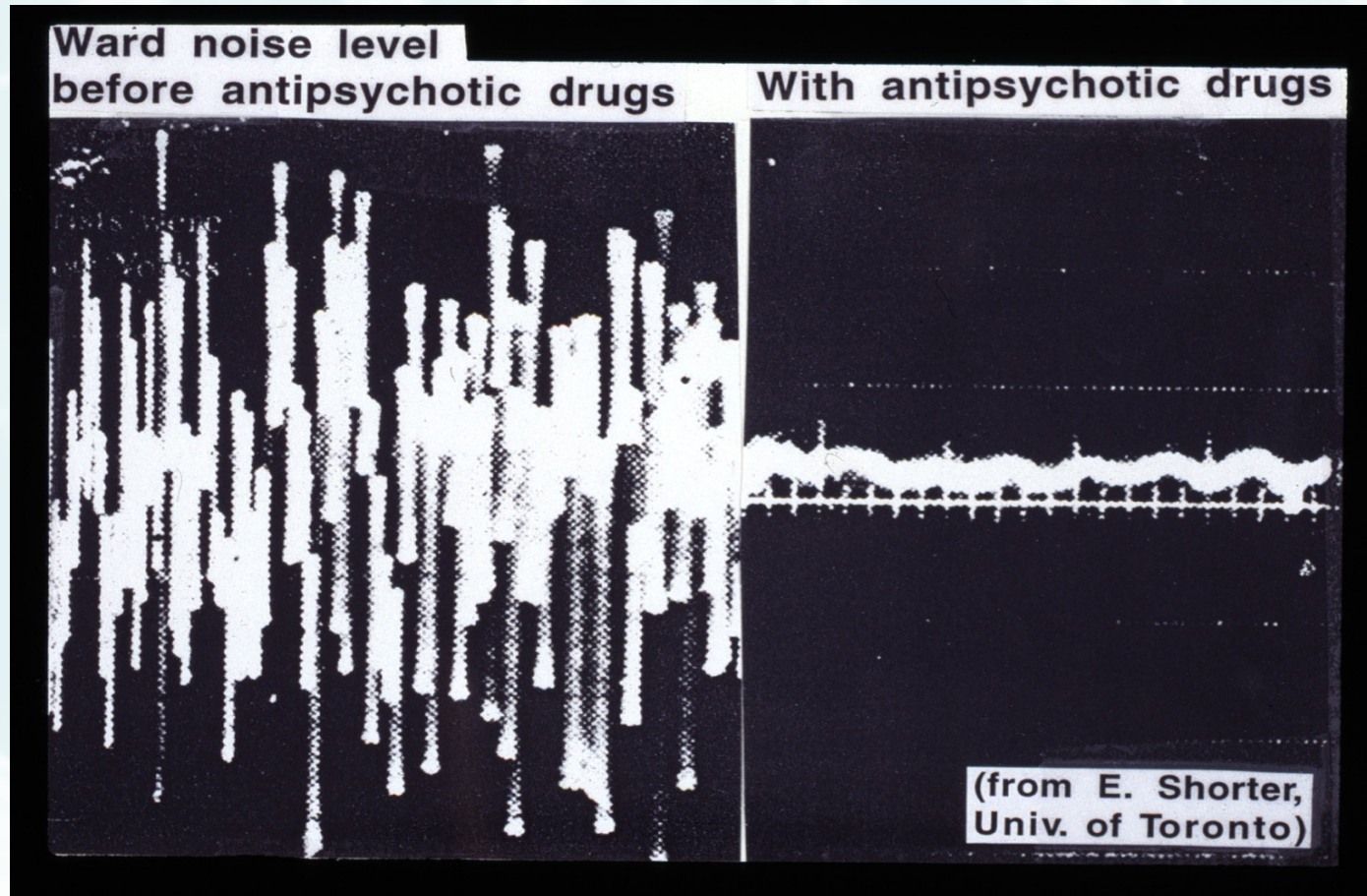


**Coma  
insulinique**



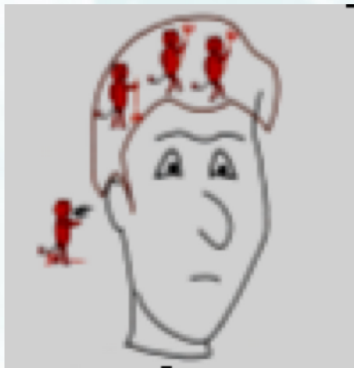
**Hibernation artificielle**

# La révolution neuroleptique des années 1950

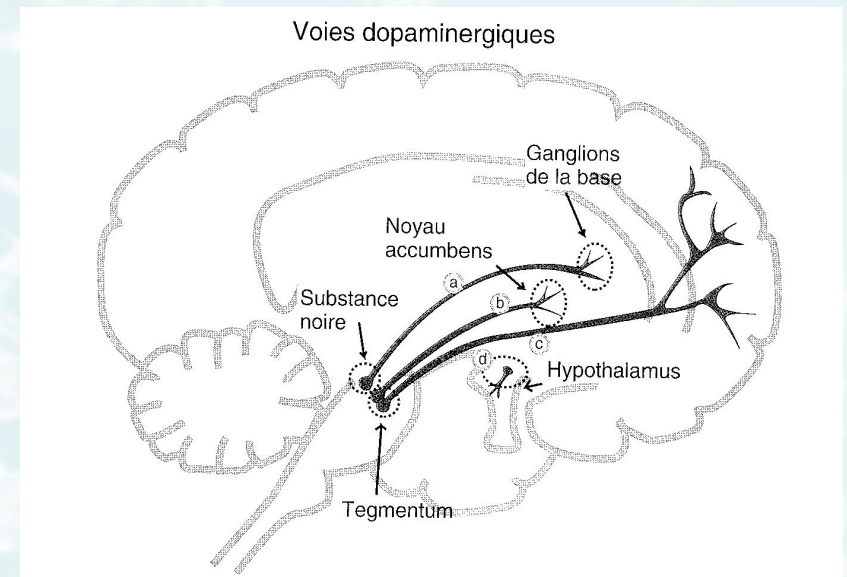


# Schizophrénie et dopamine: rappelons-le...

1. Symptômes positifs: **TROP de DOPAMINE** au niveau méso-limbique (b)



Problème avec le  
Traitement aux  
antipsychotiques !



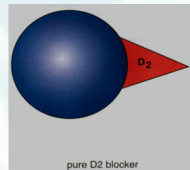
2. Symptômes négatifs: **TROP PEU de DOPAMINE** au niveau frontal (méso-cortical) (c)

A light blue-tinted microscopic image of a neuron, showing a central cell body (soma) with a nucleus and numerous branching processes (dendrites and axons) extending outwards. The text is overlaid on the center of the image.

# **I. Neuroleptiques typiques**

# I. Neuroleptiques typiques (ou classiques)

- **BUT: Combattre les SYMPTOMES POSITIFS**
  - Donc: BLOCAGE des récepteurs dopaminergiques



- **Quatre classes :**
  - Phénothiazines (ex : chlorpromazine – Largactil<sup>®</sup>)
  - Butyrophénones (ex : halopéridol – Haldol<sup>®</sup>)
  - Thioxanthènes (ex : flupentixol – Fluanxol<sup>®</sup>)
  - Benzamides (ex: sulpiride – Dogmatil<sup>®</sup>)

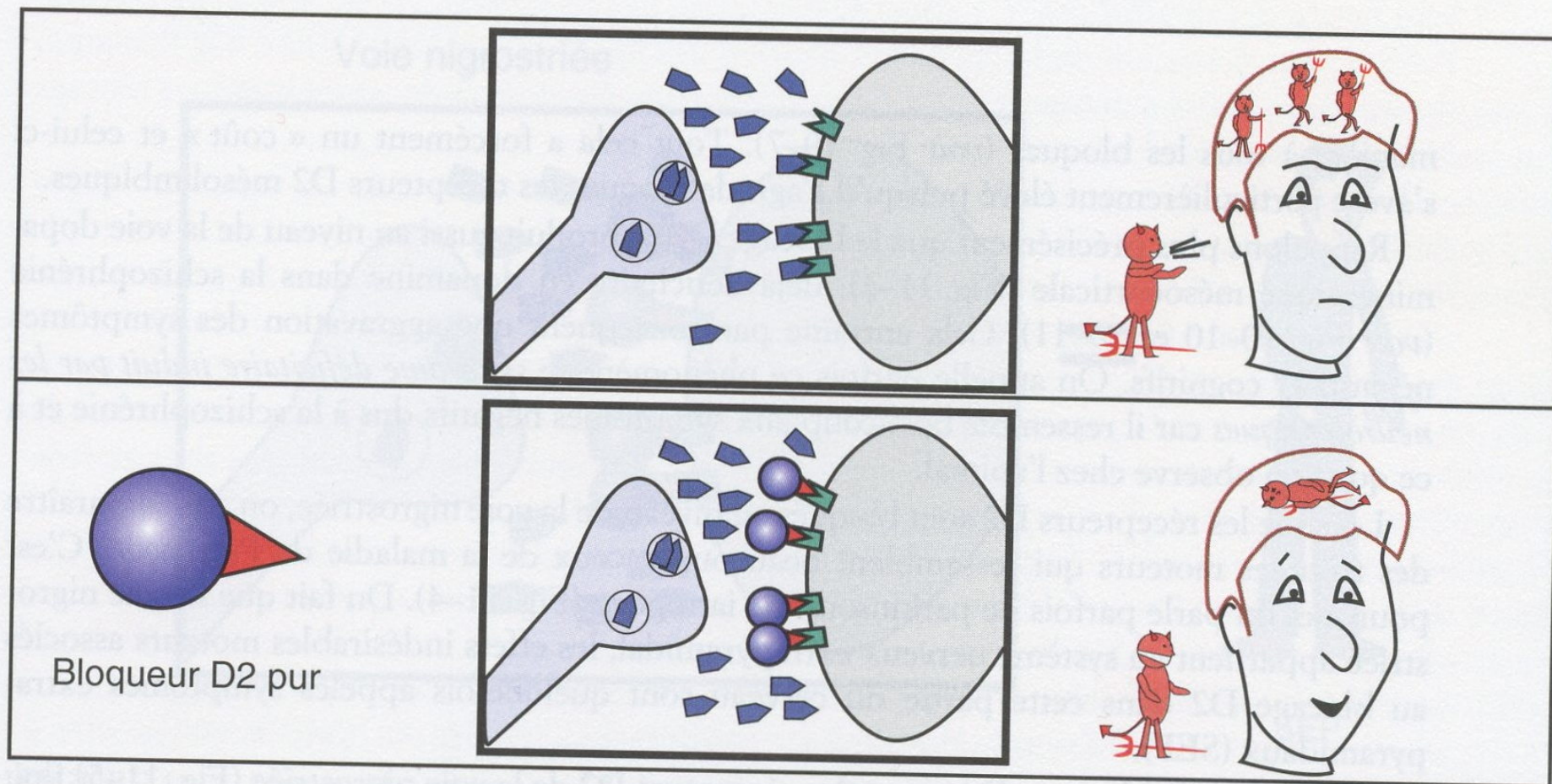
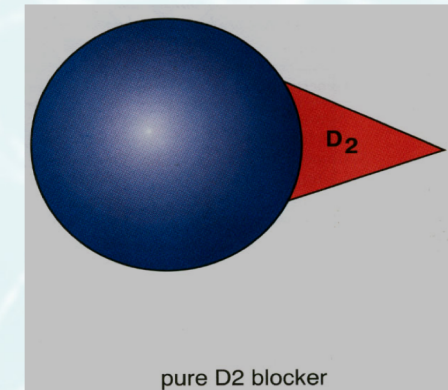
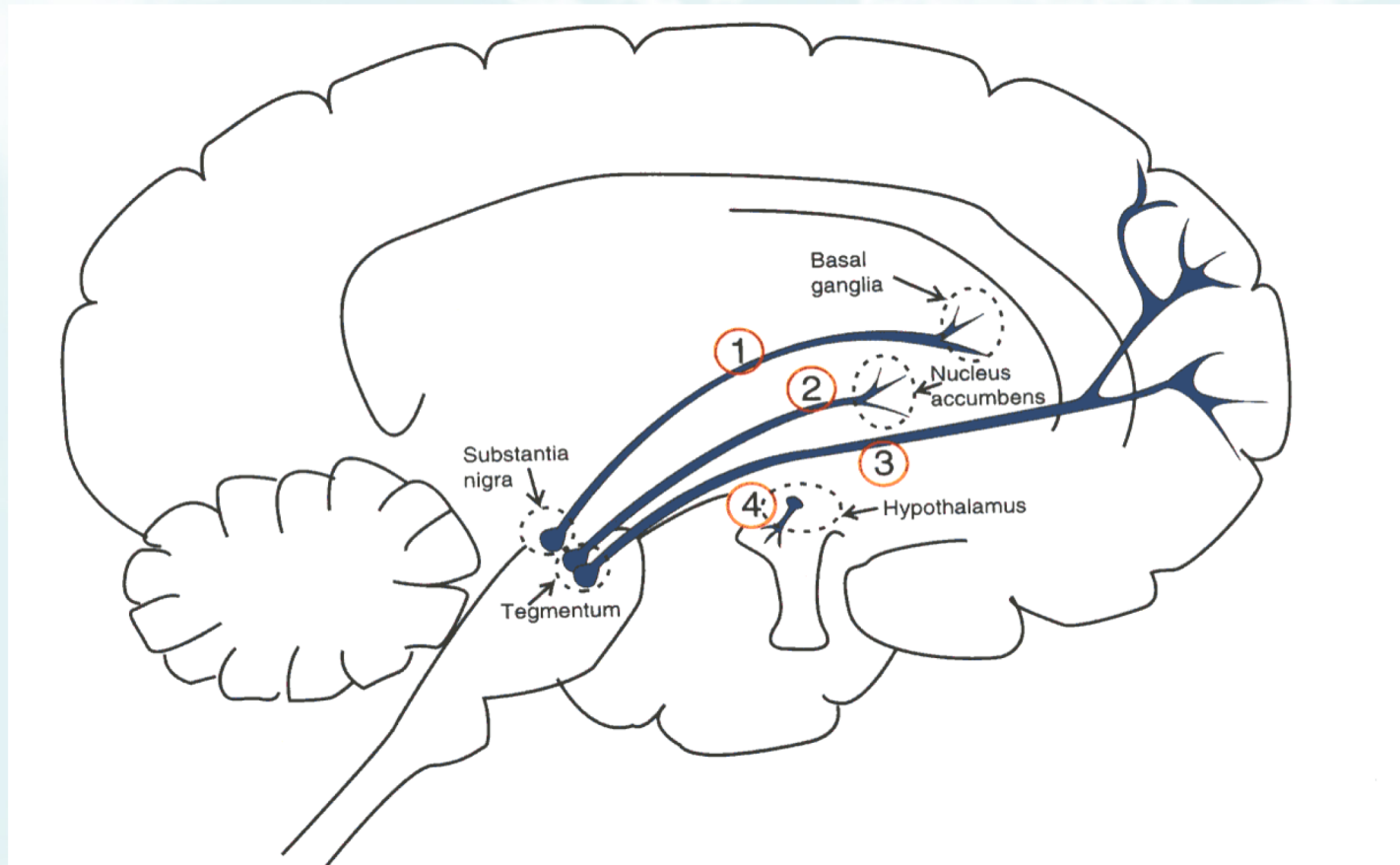


FIGURE 11-2. L'hypothèse de l'action antagoniste des récepteurs de la dopamine D2 au niveau de la voie mésolimbique par les médicaments antipsychotiques dans le traitement des *symptômes positifs* de la psychose est représentée ici. Le blocage des récepteurs D2 postsynaptiques par un antagoniste D2 agissant au niveau de la voie mésolimbique serait responsable de l'efficacité sur la psychose des médicaments antipsychotiques, et en particulier de leur capacité à réduire ou supprimer les symptômes positifs.

# Voies dopaminergiques du cerveau



1. Voie nigrostriée ==> **blocage des récepteurs à la dopamine comme effet 2aire ==> EPS**
2. Voie mésolimbique ==> **blocage des récepteurs à la dopamine ==> diminuer POS**
3. Voie mésocorticale ==> **blocage des récepteurs à la dopamine ==> augmenter NEG**
4. Voie tubéro-infundibulaire ==> **blocage des récepteurs à la dopamine ==> augmenter PROL**



# Effets secondaires neurologiques

## Acathisie

- ✓ Agitation motrice avec besoin de déambuler, de faire les cents pas, incapacité de rester assis, mouvements répétitifs des pieds et des jambes qui, sur le plan subjectif, entraînent une nervosité intérieure, une incapacité à se relâcher, une sensation d'être traqué, de l'agitation
- ✓ Le diagnostic différentiel avec l'agitation psychotique n'est pas toujours simple et peut amener à l'augmentation des doses du neuroleptique en cause, ce qui aggrave l'acathisie
- ✓ C'est un effet dose-dépendant et il est plus fréquent avec les neuroleptiques typiques qu'atypiques
- ✓ Le traitement est la réduction de dose du neuroleptique (+ BZD, Beta-bloquants)

# Effets secondaires neurologiques

## Dystonie

- ✓ Contraction involontaire de groupes musculaires avec le maintien bref de positions anormales du tronc ou des membres, de la protusion de la langue, un torticolis, un trismus (muscles de la mâchoire), des crises oculogyres (yeux révolvés vers le haut), une constriction laryngée et pharyngée
- ✓ Elle entraîne de la dysarthrie (trouble de l'articulation de la parole), des problèmes de déglutition et des risques de fausse déglutition
- ✓ Elle est dose dépendante mais peut aussi survenir chez des individus particulièrement sensibles à faibles doses
- ✓ Traitement : administrer un correcteur anticholinergique (Kemdarin<sup>®</sup>, Akineton<sup>®</sup>, Artane<sup>®</sup>) et réduire la dose de neuroleptique

# Effets secondaires neurologiques

## Parkinsonisme

- ✓ Bradykinésie (expression figée, élocution monotone et difficulté à initier des mouvements), rigidité (phénomène de la roue dentée) et tremblements (au repos, péri-buccaux « rabbit syndrome »)
- ✓ Ralentissement émotionnel et cognitif, ralentissement général de l'activité et de la pensée
- ✓ Dose dépendant, plus marqué avec les neuroleptiques typiques qu'atypiques
- ✓ Traitement : diminuer la dose de neuroleptique et/ou correcteurs anticholinergiques

# Effets secondaires neurologiques

## Dyskinésie tardive : effet secondaire à long terme

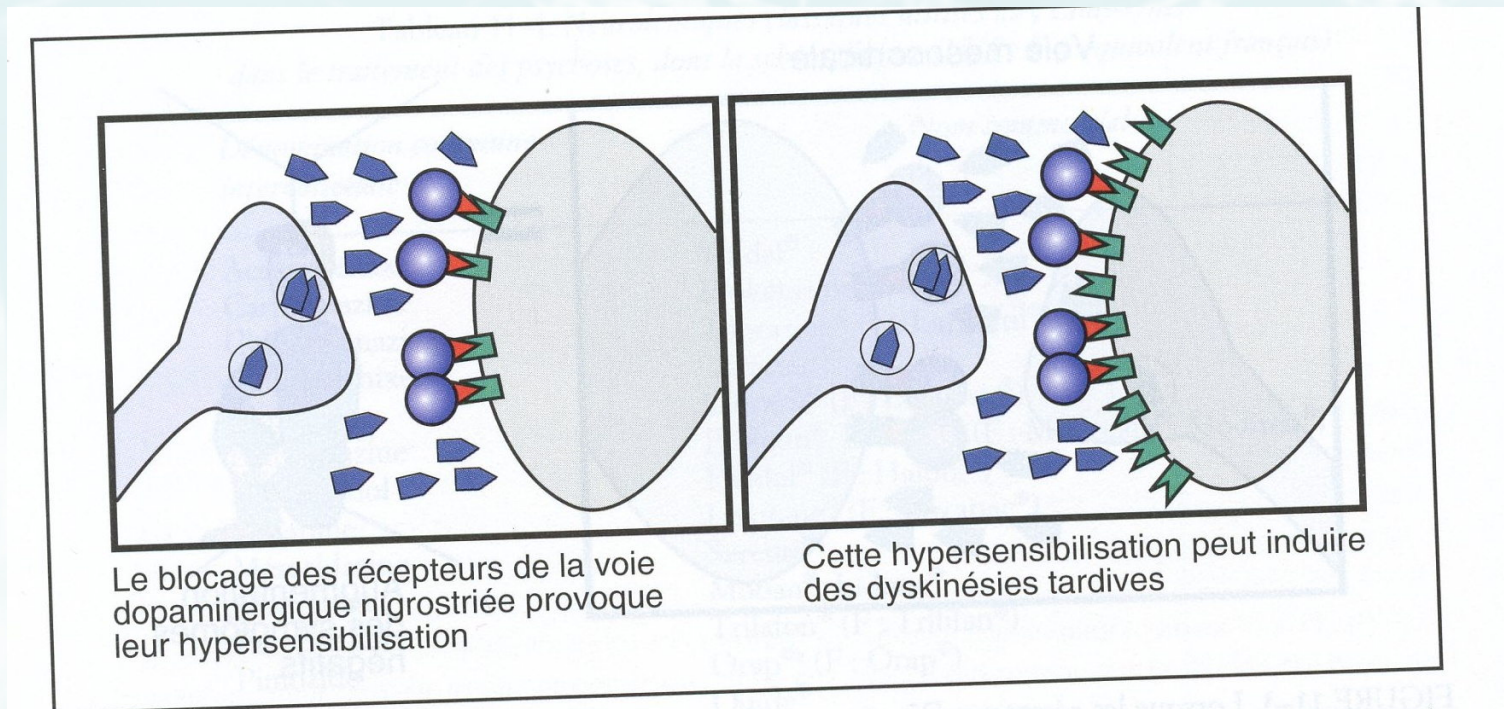


FIGURE 11-5. Le blocage à **long terme** des récepteurs de la dopamine D2 par un antagoniste au niveau de la voie **nigrostriée** peut induire l'hypersensibilisation de ces mêmes récepteurs, dont une des conséquences cliniques est l'apparition de mouvements hyperkinétiques appelés **dyskinésies tardives**. Cette hypersensibilisation serait la conséquence de la vaine tentative du neurone de maîtriser le blocage iatrogène de ces récepteurs dopaminergiques.

# Effets secondaires neurologiques

## Dyskinésie tardive : effet secondaire à long terme

- ✓ Mouvements répétés involontaires, choréiformes affectant les muscles du visage, péri-buccaux et buccaux. Il peut parfois y avoir acathisie tardive et dystonie tardive
- ✓ Plus fréquente avec les neuroleptiques typiques qu'atypiques :
  - typiques : entre 24 et 32%. (préparation magistrale sulpiride !)
  - atypiques : environ 13%
- ✓ Pathophysiologie : dégénérescence neuronale par apoptose
  - hypersensibilité des récepteurs D2 des noyaux gris centraux
  - neurotoxicité par stress oxydatif (diminution BDNF, Vit E)

# Dyskinésie tardive : facteurs de risque

**Tableau 3**

Facteurs de risque de DT secondaires aux AP.

Facteurs de risque	
<i>Non médicamenteux</i>	
Âge	Prévalence et sévérité augmentent avec l'âge entre 40 et 70 ans [12,17]
Sexe féminin	Risque 3 à 5 fois supérieur après 55 ans [18] Interaction entre âge et genre : sévérité plus importante chez les femmes ménopausées [19]
Pathologies	Troubles thymiques uni- et bipolaires [17,20] Démences vasculaires et maladie d'Alzheimer [21]
Toxiques	Abus d'alcool ou de cocaïne (voies dopaminergiques) [22]
Symptômes extra-pyramidaux aigus	Marqueur de sensibilité individuelle aux AP [17,23,24]
Vulnérabilité neuro-développementale associée à la schizophrénie	Liée au striatum : mouvements anormaux présents chez certains patients schizophrènes naïfs de traitements et/ou chez leurs apparentés sains [25-28] Liée aux noyaux gris centraux : anomalies morphologiques des ganglions de la base chez certains patients [29]
<i>Médicamenteux</i>	
Fortes posologies	Risque significatif à partir d'un équivalent chlorpromazine de 300 mg/j [30]
Durée de traitement	Plus la durée d'exposition est longue, plus le risque de DT augmente
Certaines classes d'AP	Phénothiazines et butyrophénones Haldol, Largactil
Associations d'AP	2 AP ou plus
Exposition intermittente	Corrélation entre le nombre d'interruptions d'AP et l'incidence, la prévalence et la sévérité des DT Hypothèse : les interruptions rendent les systèmes de transmission hypersensibles aux stimulations itératives [31]

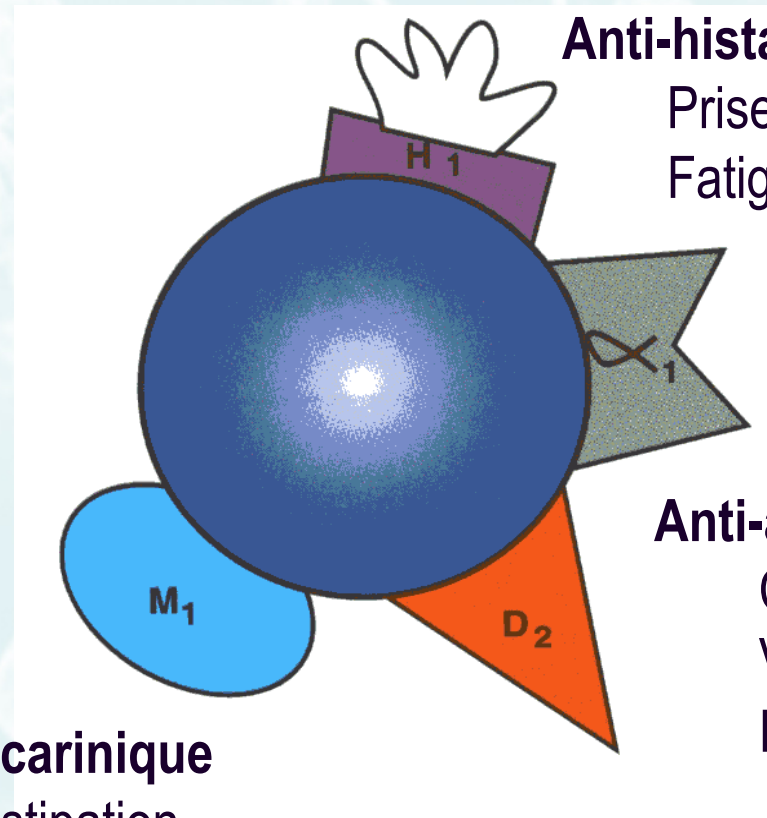
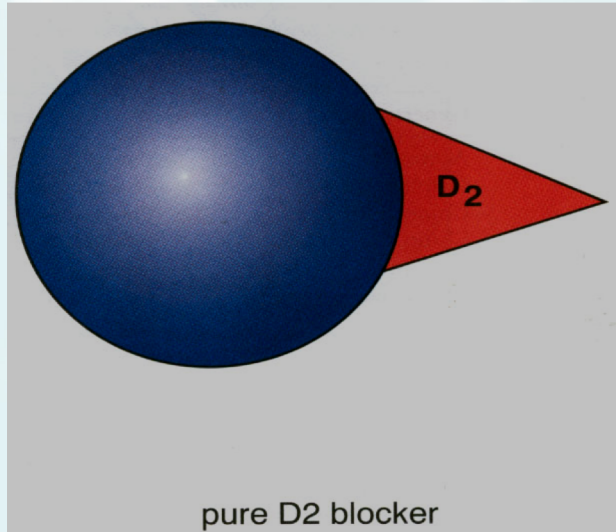
# Effets secondaires neurologiques

## Dyskinésie tardive : traitement

✓ Difficile à traiter :

- NL : adapter la dose, substitution (clozapine, atypiques) ou arrêt (mais effet rebond)
- traitement antikinétique (tétrabenazine pour mouvements dystoniques du corps)
- toxine botulinique pour dyskinésies oro-faciales
- les anticholinergiques antiparkinsoniens : NON (aggravation)
- BZD : résultats contradictoires
- neurochirurgie : DBS (deep brain stimulation), dyskynésies sévères et pharmaco-résistantes; stimulation continue et bilatérale du globus pallidus interne

# Autres effets secondaires des neuroleptiques classiques



## Anti-histaminergique

Prise de poids  
Fatigue ("zombie")

## Anti-adrénergique

Chute de tension  
Vertiges  
Fatigue ("zombie")

## Anti-muscarinique

- Constipation
- Sécheresse de bouche
- Vision trouble
- Fatigue ("zombie")

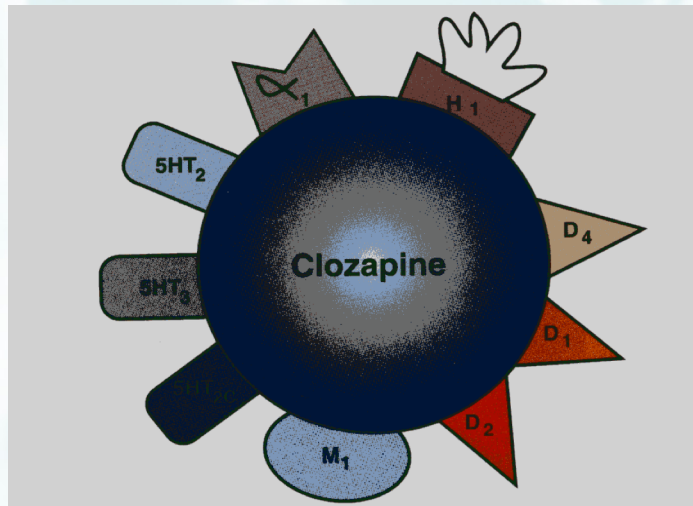


A microscopic image of neural tissue, showing a dense network of neurons and their processes. The image is overlaid with a semi-transparent blue layer. The text is centered on this blue layer.

## **II. Neuroleptiques atypiques**

# II. Neuroleptiques atypiques

Naissance de la clozapine (Leponex®) en 1970

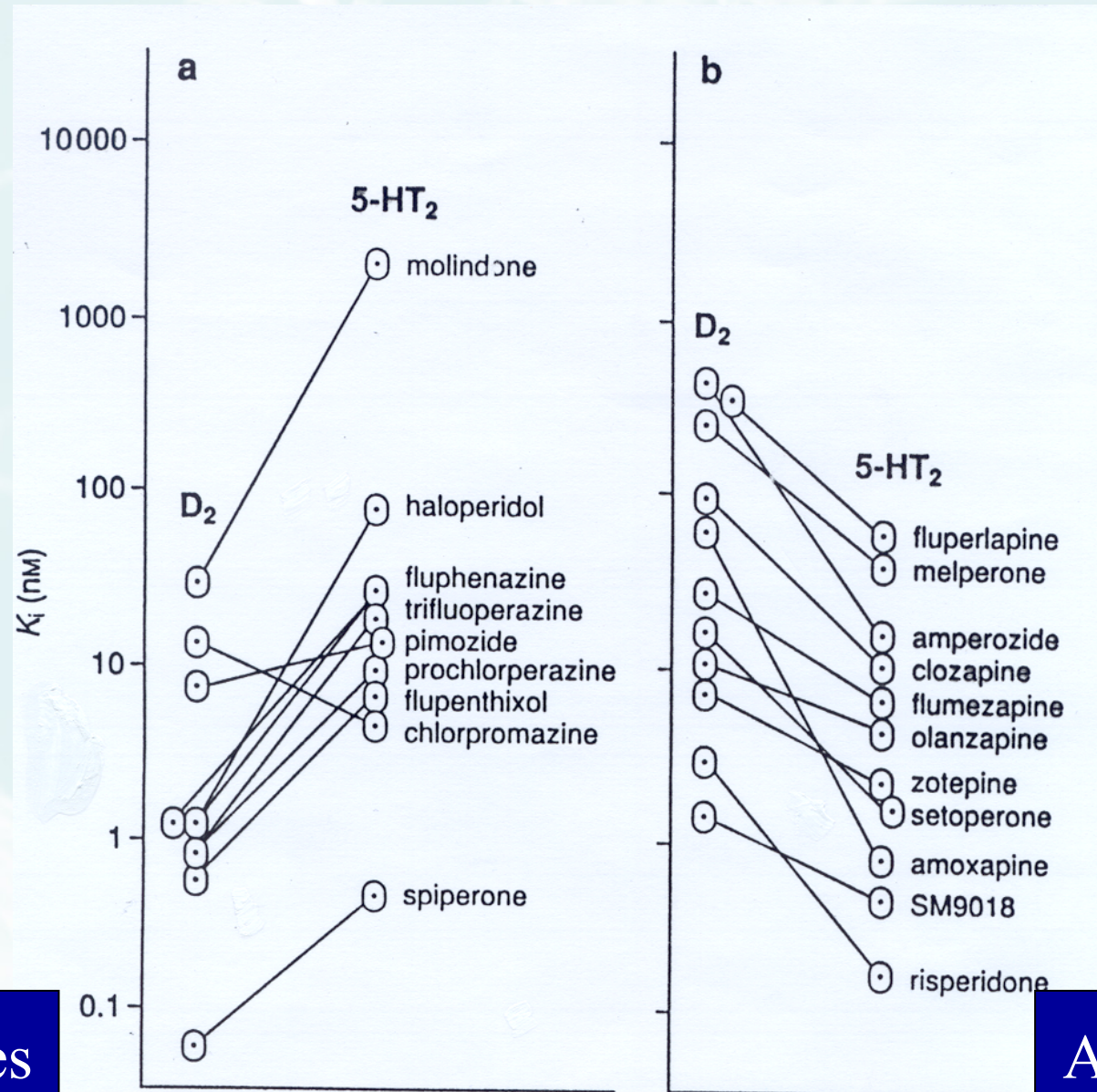


DECOUVERTE !!

Blocage à la dopamine plus faible +  
Blocage récepteur Serotonine-2A aussi !

==>Dénomination: Antipsychotiques atypiques

# Affinité pour la liaison aux récepteurs D<sub>2</sub>/5HT<sub>2</sub>



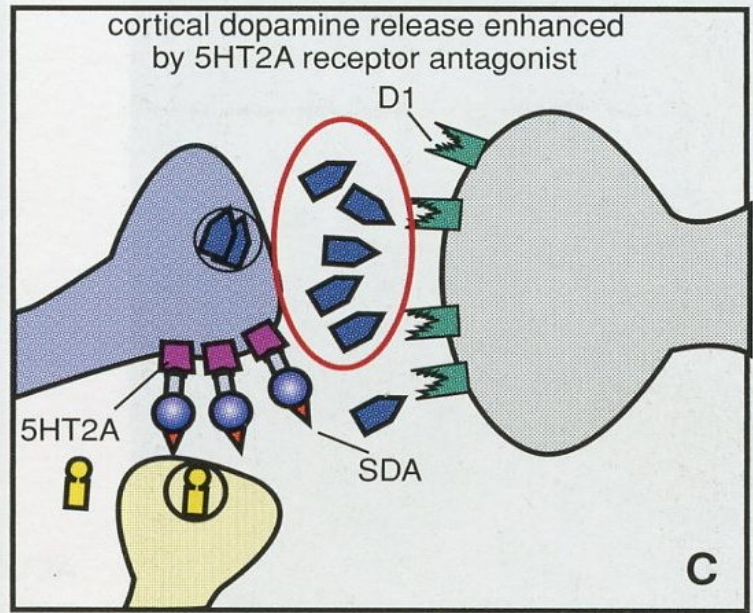
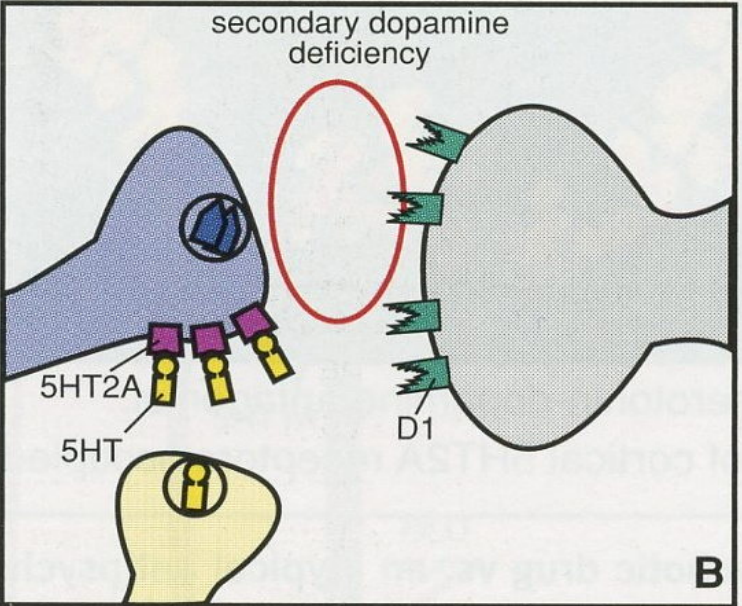
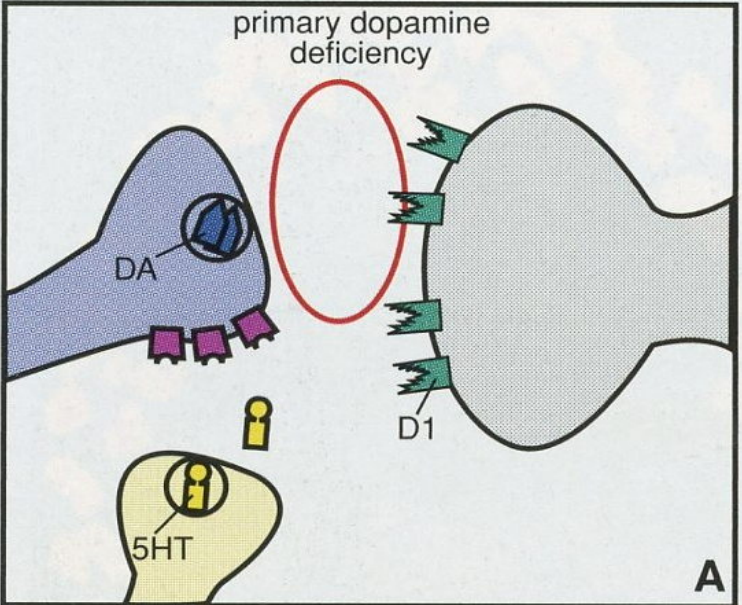
Au plus le K<sub>i</sub> est bas, au plus l'affinité est forte !

Typiques

Atypiques

# Au niveau de la voie méso-corticale (niveau frontal)

## Mesocortical Pathway

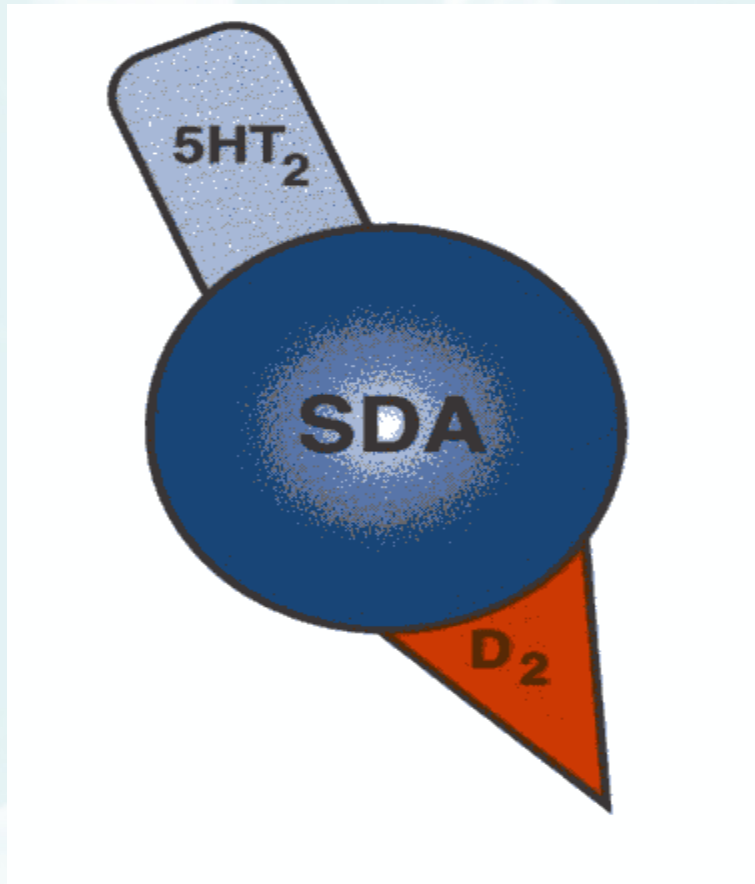


# Historiquement: Clozapine (Leponex®)

- **PRODUIT SURPRENANT !!**
  - Efficace sur les symptômes POS : antagonisme dopaminergique
  - Pour la première fois : aussi amélioration des symptômes NEG : antagonisme sérotoninergique
- **MAIS:**
  - **Clozapine a été retirée du marché** soudainement suite à des cas d'agranulocytose (0.25% à 2% des cas)
  - A nouveau **réintroduite** en raison de la supériorité du produit
  - **Les conditions sont strictes**: contrôles réguliers des globules blancs et formule sanguine : toutes les semaines durant les 17 premières semaines puis une fois par mois.
  - **Indication actuelle** : si résistance à au moins 2 autres traitements neuroleptiques
  - **Posologie** : 400 – 900 mg/jour

# Antipsychotiques atypiques

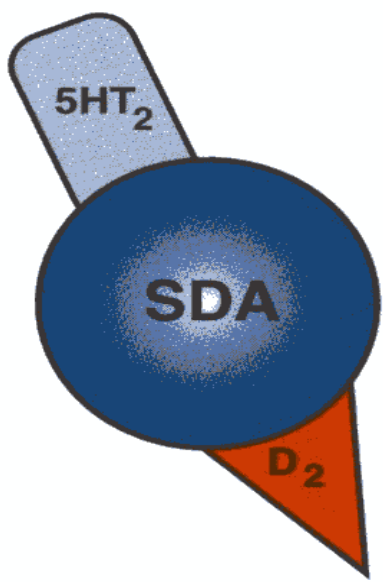
## « Antagonistes Sérotonine-Dopamine »



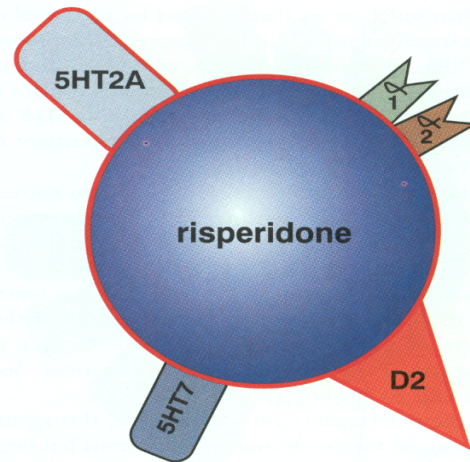
Avantages:

- Symptômes POS : diminués
- Symptômes NEG : améliorés
- Symptômes COGN : améliorés
- Symptômes AFFECTIFS: améliorés
  
- MOINS d' EPS
- MOINS de DYSKINESIE TARDIVE
- MOINS de hausse de PROLACTINE
- PRECAUTION!: SYNDROME METABOLIQUE

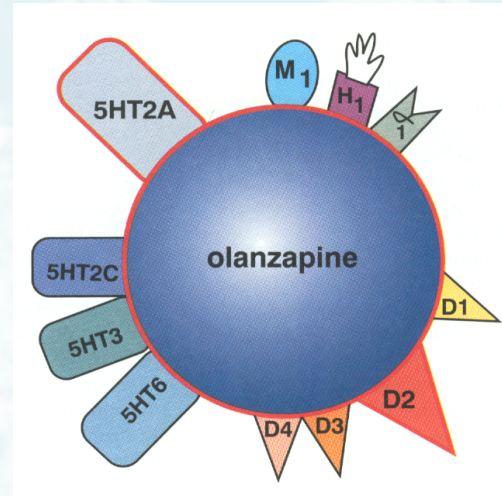
# Antipsychotiques atypiques



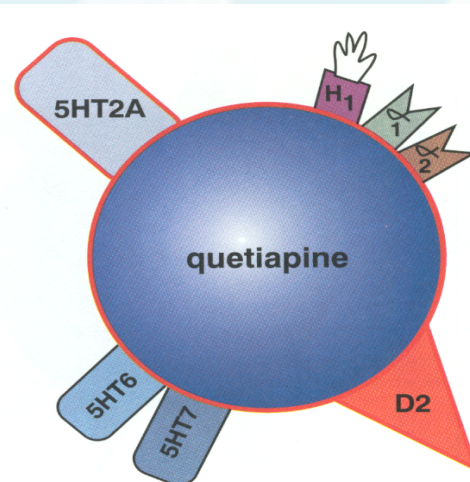
Risperidone  
Risperdal<sup>®</sup>



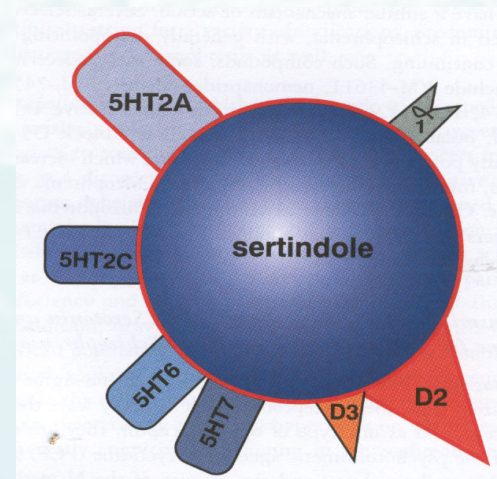
Olanzapine  
Zyprexa<sup>®</sup>



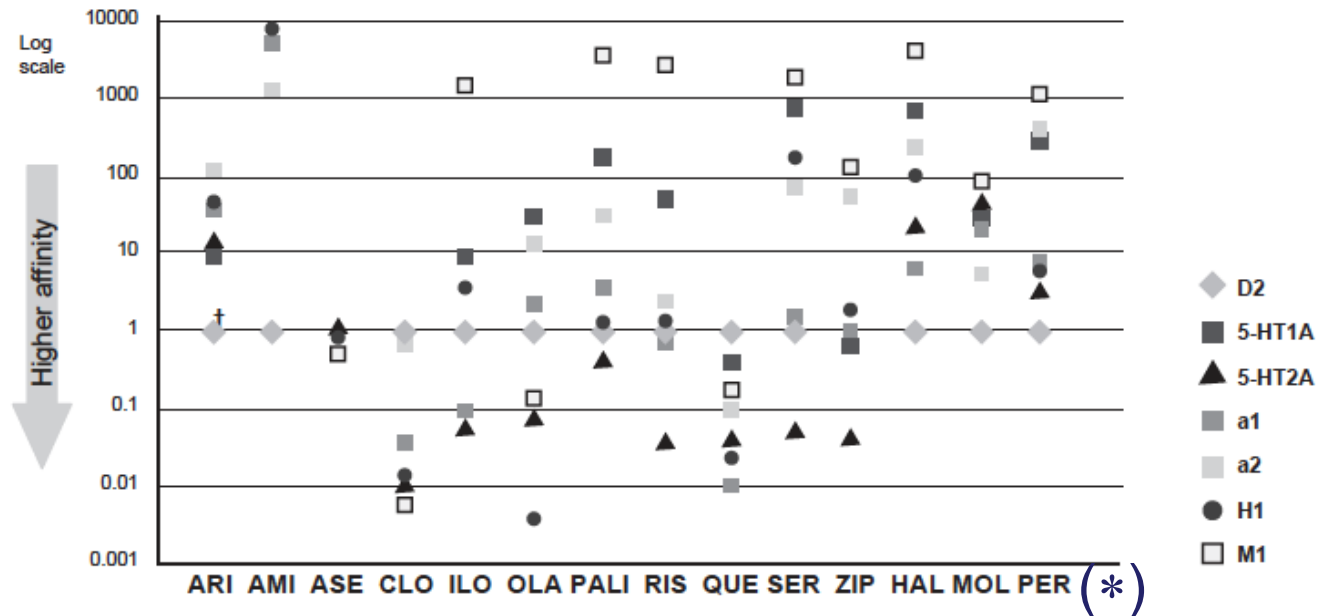
Seroquel<sup>®</sup>



Sertindole  
Serdolect<sup>®</sup>



# Affinité relative pour les récepteurs



$K_i$ (nM) = nanomolar concentration of the antipsychotic required to block 50% of the receptors in vitro (ie, lower number equals stronger receptor affinity/binding). Data based exclusively on human brain receptors.  
 † Partial agonism

Fig. 1. Approximate *Relative*  $K_i$  Values for Relevant Receptor Binding Profiles of Selected Antipsychotics ( $K_i$  value for Dopamine  $D_2$  receptor affinity for each drug set as 1)

(\*) *Asenapine non indiquée dans la schizophrénie en France; loperidone, forme orale paliperidone, sertindole, ziprasidone, molindone, perphénazine non commercialisées en France*



# Affinité relative pour les récepteurs

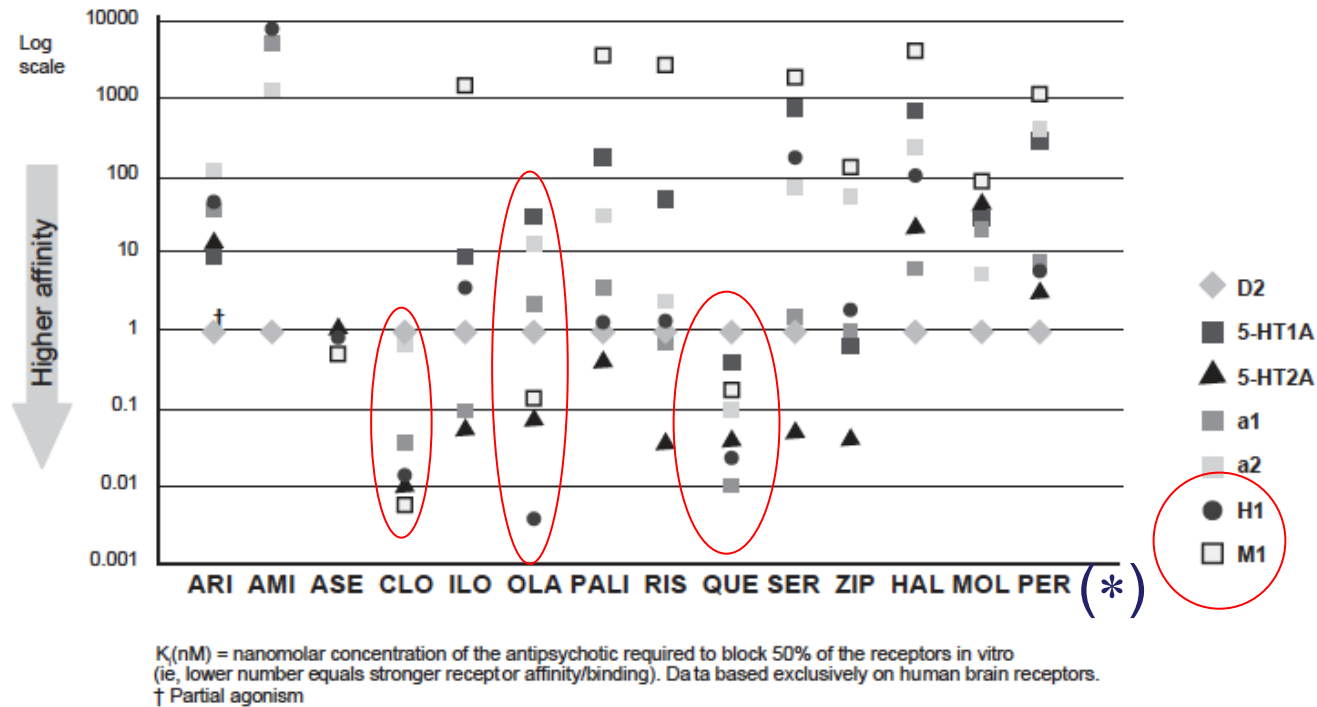
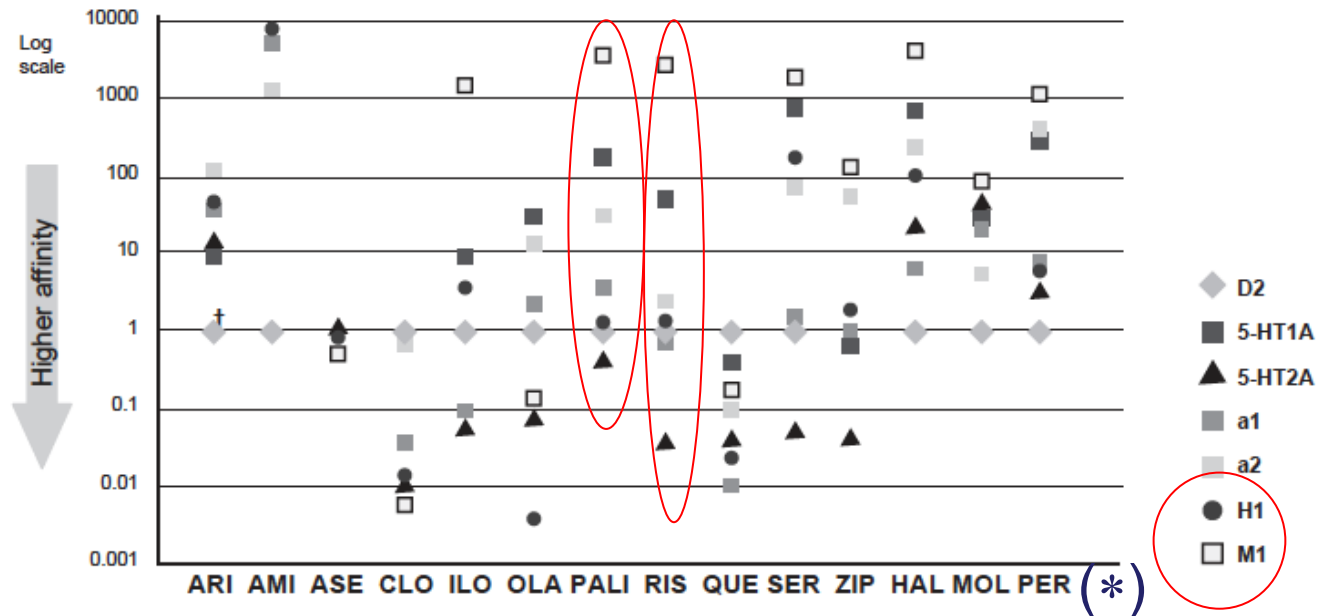


Fig. 1. Approximate *Relative*  $K_i$  Values for Relevant Receptor Binding Profiles of Selected Antipsychotics ( $K_i$  value for Dopamine  $D_2$  receptor affinity for each drug set as 1)

(\*) *Asenapine non indiquée dans la schizophrénie en France; loperidone, forme orale paliperidone, sertindole, ziprasidone, molindone, perphénazine non commercialisées en France*

# Affinité relative pour les récepteurs



$K_i$ (nM) = nanomolar concentration of the antipsychotic required to block 50% of the receptors in vitro (ie, lower number equals stronger receptor affinity/binding). Data based exclusively on human brain receptors.  
 † Partial agonism

Fig. 1. Approximate *Relative*  $K_i$  Values for Relevant Receptor Binding Profiles of Selected Antipsychotics ( $K_i$  value for Dopamine  $D_2$  receptor affinity for each drug set as 1)

(\*) *Asenapine non indiquée dans la schizophrénie en France; loperidone, forme orale paliperidone, sertindole, ziprasidone, molindone, perphénazine non commercialisées en France*

# Utilisation des antipsychotiques atypiques

Les « pines » : plus sédatives et plus de prise de poids mais moins d'EPS

- Olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>)
  - Formes d'administration: oral dispersible, IM, Zypadhera (long acting)
  - Attention! Prise de poids (3 à 15 kgs)
  - Doses: 7.5-15mg/j
- Quétiapine (Seroquel<sup>®</sup>)
  - Formes d'administration: uniquement oral, pas IM, pas de forme retard
  - Forme IR (instantanée; 2 prises) ou XR (libération progressive; une seule prise)
  - Attention! Orthostatisme, somnolence
  - Doses : hypnotique et anxiolytique (50 mg), antidépressive (300 mg) et antipsychotique (800 mg)
- Clozapine (Leponex<sup>®</sup>)
  - Cfr ci-dessus : uniquement forme orale
- CONTROLE PARAMETRES METABOLIQUES !!

# Utilisation des antipsychotiques atypiques

Les « ones » : moins sédatives, moins de prise de poids mais plus vite d'EPS

- **Rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>)**
  - Formes d'administration: aussi gouttes, dépôt (**Risperdal Consta<sup>®</sup>**), oral dispersible, IM
  - Attention! Prolactine, EPS à hautes doses
  - Doses: 4-6 mg/j
- **Palipéridone (Invega<sup>®</sup>)**
  - Une prise par jour : 6 mg le matin (3 mg à 9 mg)
  - Presque pas de métabolisation hépatique
  - Moins de prise de poids que les “pines” (olanzapine, clozapine, quétiapine)
- **Palmitate de Palipéridone**
  - **Xéplion<sup>®</sup>** : Palipéridone dépôt administrée une fois par mois en IM
  - **Trevicta<sup>®</sup>** : Palipéridone dépôt administrée une fois par 3 mois (4 injections IM annuelles !)

# Utilisation des antipsychotiques atypiques

## Les autres

- Sertindole (Serdolect<sup>®</sup>)
  - Formes d'administration: orale
  - Pas en première ligne mais si intolérance à au moins un antipsychotique
  - Début : 4 mg à augmenter tous les 4-5 jours jusqu'à 12 à 20 mg/jour en une prise
  - !! Hypotension orthostatique !!
  - !! Surveillance ECG : avant R/ , puis à 16 mg, puis à 3 mois de R/ et tous les 3 mois ou modification de posologie (interrompu si QTc > 500 ms)
- Amisulpride (Solian<sup>®</sup>)
  - Bloqueur sélectif D1 et D2
  - Assez vite d'EPS mais moins de prise de poids
  - 400 à 1200 mg/jour

# Effets secondaires des neuroleptiques atypiques

- ✓ Les effets secondaires neurologiques discutés des neuroleptiques typiques sont possibles aussi avec les neuroleptiques atypiques mais moins fréquents (car les voies dopaminergiques sont moins massivement bloquées)
- ✓ Les principaux effets secondaires sont ici métaboliques : prise de poids, dyslipidémies, diabète d'où la nécessité d'un suivi régulier à ce niveau (peser le patient, prise de sang,...)
- ✓ La prévention du syndrome métabolique ainsi que les complications cardiovasculaires (HTA, tabagisme, sédentarité) font partie de la prise en charge globale de tout patient qui prend des psychotropes, en particulier neuroleptiques

# Effets secondaires métaboliques

	Risk of weight gain
<b>Olanzapine</b>	High
<b>Clozapine</b>	High
<b>Chlorpromazine</b>	High/medium
<b>Quetiapine</b>	Medium
<b>Risperidone</b>	Medium
<b>Paliperidone</b>	Medium
<b>Asenapine</b>	Low
<b>Amisulpride</b>	Low
<b>Aripiprazole</b>	Low
<b>Lurasidone</b>	Low
<b>Ziprasidone</b>	Low
<b>Haloperidol</b>	Low

# Suivi conseillé

Measure	Baseline	4 weeks	8 weeks	12 weeks	Quarterly	Annually (or as clinically indicated)
Personal/Family History	X					X
Weight	X	X	X	X	X	X
Waist Circumference	X					X
Blood Pressure	X			X		X
Fasting Blood Glucose	X			X		X
Fasting Lipid Profile	X			X		X



The background of the slide is a microscopic image of neural tissue, showing various cell bodies and branching processes. A semi-transparent blue overlay is applied to the entire image. Centered on this background is the text 'III. Antagonisme partiel de la dopamine' in a bold, dark blue font.

### **III. Antagonisme partiel de la dopamine**

### III. Antagonisme partiel à la dopamine Aripiprazole (Abilify®)

- Quand trop peu de dopamine endogène: **STIMULE** le système dopaminergique
  - **Cortex frontal**: moins de symptômes négatifs
- Quand trop de dopamine endogène: **INHIBE** système dopaminergique
  - **Mésolimbique**: moins de symptômes positifs
- **En général**: produit activateur (le matin)
- **Doses**: 10-30 mg/j
- **Peu de syndrome métabolique**



## **IV. Autres complications**

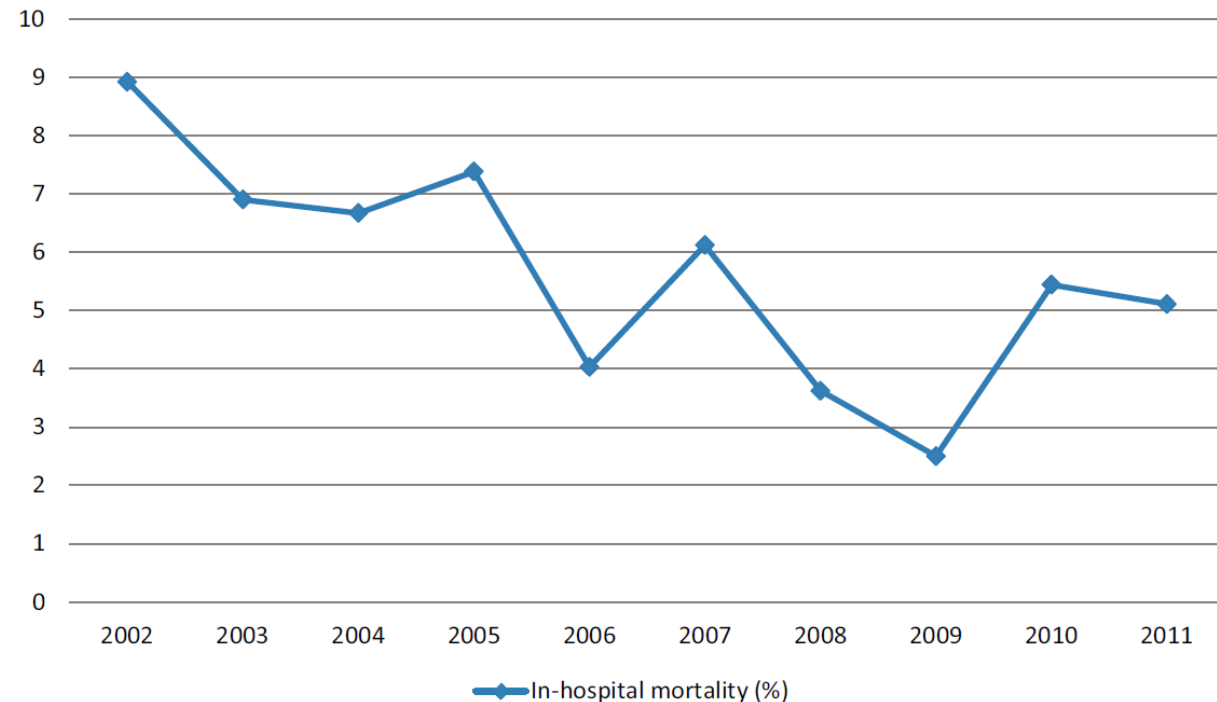
# Syndrome malin (SM) des neuroleptiques

- ✓ Complication rare (0.02 à 2.4% des cas) mais grave : hausse de la température, rigidité, augmentation des enzymes hépatiques dans le sang, troubles de la conscience, agitation, excitation, confusion, stupeur, transpiration, troubles de la tension artérielle, tachycardie
- ✓ Dérèglement central de la température dépendant du niveau dopaminergique avec effet toxique sur les fibres musculaires
- ✓ Moins fréquente sous AP atypique
- ✓ Urgence médicale potentiellement fatale
- ✓ Traitement : soins intensifs, arrêter tous les neuroleptiques :
  - mise sous benzodiazépines
  - dantrolène (agoniste dopaminergique)
  - ECT
  - à moyen terme : changer de classe de NL.

# Incidence et mortalité du SM

- L'incidence du SM est de 0.02% to 0.03%, avec une mortalité de 5.6%.<sup>(1)</sup>

**Fig. 2** In-hospital mortality rate (%) over time from years 2002 to 2011



*“la réduction de la mortalité au fil du temps est le résultat d’une reconnaissance plus rapide du syndrome et d’une prise en charge plus rapide aux soins intensifs.”*

# Evolution et devenir du SM

## Début du syndrome malin :

- *16% des cas se développent dans les 24 heures*
- *66% dans la première semaine*
- *Tous les cas surviennent dans les 30 jours*

## Temps moyen de résolution après arrêt de l'AP : (approximativement 7-10 jours):

- 63% des patients guérissent dans la semaine
- Presque tous dans les 30 jours

# Antipsychotiques et espace QT

## ✓ Prédicteurs :

- doses élevées
- vulnérabilité individuelle : métaboliseurs lents,...
- autres facteurs de risque : contention, agitation + cocaïne + contention, troubles électrolytiques (diurétiques !)

## ✓ Normes :

- hommes : QTc < 450 ms
- femmes : QTc < 470 ms
- alerte : si QTc > 500 ms
- torsades de pointe : progression vers fibrillation ventriculaire, rare si QTc < 500 ms

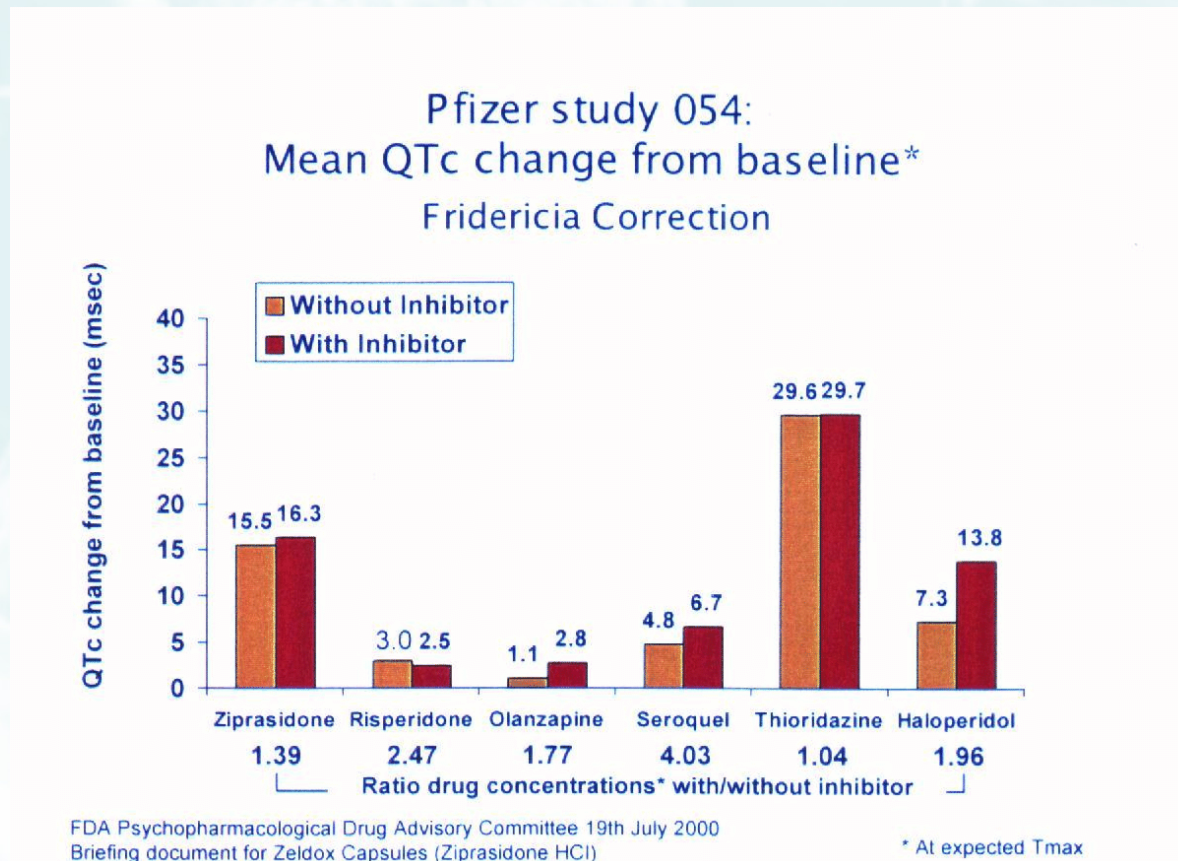
## ✓ Antipsychotiques typiques :

- Dropéridol (DHB<sup>®</sup>) : OUI, pas d'usage prolongé
- Halopéridol (Haldol<sup>®</sup>) : qlq cas d'arythmie ventriculaire après administration IV
- Sultopride (Barnetil<sup>®</sup>) : OUI, torsades de pointes
- Pimozide (Orap<sup>®</sup>) : OUI, torsades de pointes et décès, 10% avec anomalies ECG
- Thioridazine (Melleril<sup>®</sup>) : OUI bcp de décès !

# Antipsychotiques et espace QT

## ✓ Antipsychotiques atypiques :

- clozapine (Leponex<sup>®</sup>) : NON
- Amisulpride (Solian<sup>®</sup>) : NON
- Aripiprazole (Abilify<sup>®</sup>) : NON
- Sertindole (Serdolect<sup>®</sup>) : OUI ; 7 à 8% des patients avec QTc >500 ms
- Ziprasidone (Zeldox<sup>®</sup>) : OUI (mais pas de torsades de pointes ?)





## QTc prolongation

- Olanzapine : -4.9 to 6.8 ms
- Risperidone : 4.4 to 10 ms
- Quetiapine : 8 to 14.5 ms
- **Ziprasidone** : 4.7 to 20.6 ms
- **Sertindole** : 24 to 30 ms

## Signification

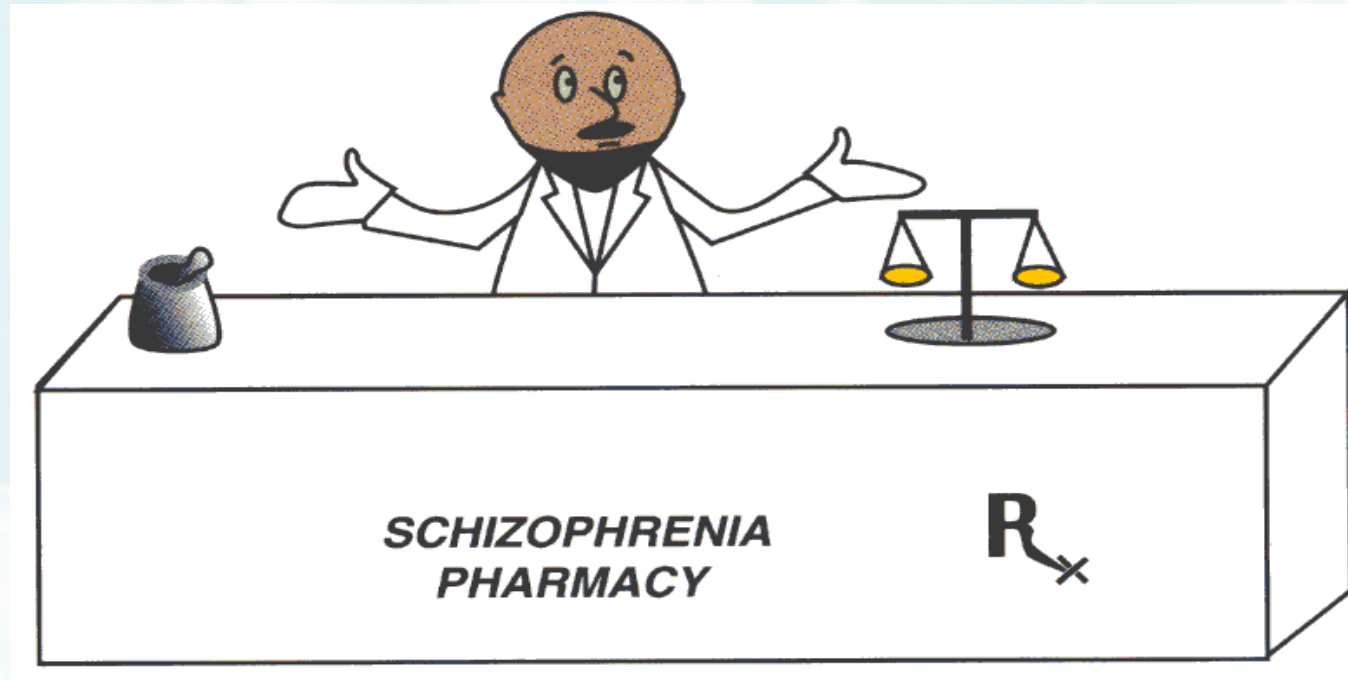
- < 5 ms : pas de risque
- 6-10 ms : peu probable
- 11-15 ms : risque possible
- 16-20 ms : risque probable
- **21-25 ms : risque presque certain**
- **> 26 ms : risque certain**

# Critères de choix d'un antipsychotique



## BALANCE:

- Efficacité sur les symptômes positifs
- Efficacité sur les autres symptômes
- Tolérance (effets secondaires)
- Risque d'intoxication
- Facilité d'utilisation, pour le patient et le médecin





## **IV. Indications**

# Indications des neuroleptiques

- ✓ Traiter les symptômes psychotiques de la **schizophrénie** (traitement au long cours)
- ✓ Troubles **schizophréniformes**
- ✓ **Troubles délirants** (paranoïa)
- ✓ **Psychoses schizo-affectives**
- ✓ **Troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques** (manie, dépression mélancolique)
- ✓ Troubles psychotiques ou du comportement survenant dans le décours **d'affections somatiques, de démence, d'intoxications médicamenteuses** ou de **drogues, de sevrage médicamenteux**
- ✓ Troubles du comportement de l'**autisme** et des **handicapés mentaux**
- ✓ **Troubles de personnalité** (borderline)
- ✓ Troubles du **contrôle des impulsions, des troubles sexuels**
- ✓ Le **hoquet, le vomissement, le bégaiement** (métoclopramide, **Primperan<sup>®</sup>**)
- ✓ **Troubles du sommeil**

# Antipsychotiques : traitement adjuvant de la dépression unipolaire

- **Attention à la question de la dose** : un antipsychotique atypique comme adjuvant dans la dépression résistante ne se donne pas à la même dose que dans la schizophrénie ou la manie...
- **Exemples de posologie** :
  - quetiapine XR : 100 à 300 mg/jour : le seul à avoir l'indication en Belgique
  - rispéridone : 1 à 2 mg/jour
  - olanzapine : 5 mg/jour
  - aripiprazole : 2.5 à 5 mg/jour
- **Combien de temps et à quelle dose**:
  - pendant quelle durée ? RIEN
  - à quelle dose ? RIEN
- **Thase (J Clin Psychiatry, 2009)** : « Perhaps the most important question about these medications is not whether they work but how long they should be maintained. »

# Antipsychotiques : dépressivité psychosomatique

- Eviter le **cadeau empoisonné** des molécules suivantes :
  - sulpiride (Dogmatil<sup>®</sup>)
  - mélitracène (tricyclique) + flupentixol (AP) : Déanxit<sup>®</sup>
- **Effet apprécié**
- ... mais risque de **dyskinésies tardives !!**
- Substances parfois cachées dans des prescriptions magistrales  
(ex : valériane + passiflore + sulpiride)

# Antipsychotiques, démence et AVC

- **Indications dans la démence :**
  - agitation sévère et agressivité
  - délire et hallucinations
- **Quelles molécules approuvées :**
  - Risperidone (Risperdal<sup>®</sup>) voie orale
  - Halopéridol (Haldol<sup>®</sup>) voie orale
- **Pour agressivité :** dose faible  
ex : Risperidone (Risperdal<sup>®</sup>) : 0.5 à 1 mg
- **Traitement court recommandé :** 6 semaines

# Antipsychotiques, démence et AVC

- **Risques :**
  - 2004 : Risperidone (3 x plus de risques d'événements cérébro-vasculaires)
  - 2005 : FDA examine 17 études de divers AP : mortalité toute cause confondue (cardiaque, infections) : 1.6 à 1.7 plus importante versus placebo
  - risque plus élevé pour AP typiques qu'atypiques (Park et al, 2015)





# **V. Résistance et switch**

# Résistance au traitement

• ***La réponse au traitement*** est très variable d'un individu à l'autre, tant sur le plan pharmacologique (efficacité) que sur le plan toxicologique (effets indésirables) :

- abus de substances
- différences métaboliques interindividuelles au niveau pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, élimination)

# Réalité du switch

- Sur une période d'un an, environ **30% des patients schizophrènes changent d'AP (1)**
- L'attention portée au **syndrome métabolique** ces dernières années a encore accentué le switch
- Si tous les AP atypiques font partie de la même classe, nous avons affaire à des **molécules très différentes** sur le plan réceptologique

# En cas de résistance au traitement

- ***Switch*** vers un autre antipsychotique ?
- ***Polythérapie*** : association plusieurs antipsychotiques ?
- ***Clozapine*** ?
- ***Autre option*** ?

# Polypharmacie AP

- Malgré son utilisation répandue, il y a ***peu d'évidence*** que cette stratégie soit utile, en particulier si la clozapine n'est pas impliquée
- Intérêt de combiner des ***profils réceptologiques différents***
- Intérêt pour ***corriger certains effets secondaires*** (ex : aripiprazole ajouté à olanzapine ou clozapine pour des raisons métaboliques)
- Intérêt pour ***cibler certains symptômes particuliers ou résiduels*** (ex: quétiapine pour cibler dépressivité)
- ***Si résistance au traitement***, elle devrait être réservée aux patients qui ont insuffisamment répondu à des traitements en monothérapie avec divers AP, dont la clozapine

# Switch, polypharmacie ou clozapine ?

- 1. Utiliser les « **pleines** » **doses** d'un AP avant de switcher ou associer
- 2. Essayer **plus qu'un AP** avant d'associer
- 3. Essayer la **clozapine** avant la polypharmacie si résistance au traitement
- 4. **Polypharmacie** justifiée en dehors de résistance au traitement pour cibler certains effets secondaires ou symptômes résiduels

# Quelques exemples de Switch

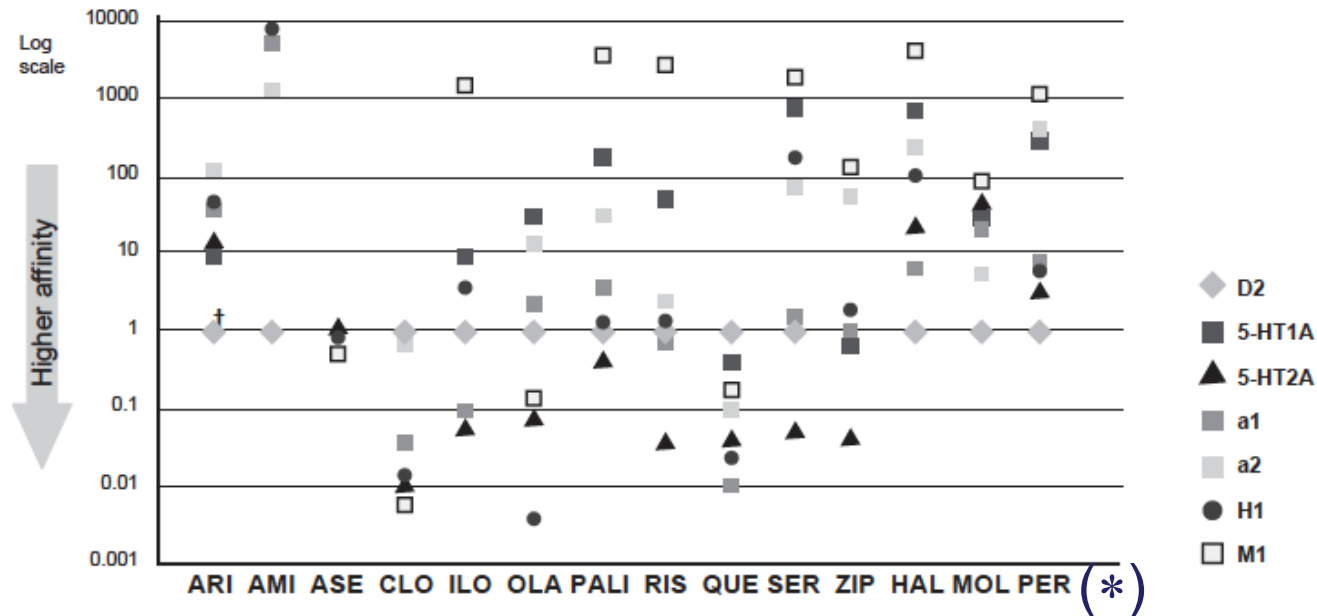
- ***Si effets secondaires extrapyramidaux :***  
quétiapine
- ***Si dyskinesie tardive :*** clozapine, quétiapine
- ***Si prise de poids et désordres lipidiques :***  
amisulpride, aripiprazole (ziprasidone)
- ***Si hyperprolactinémie :*** quétiapine, aripiprazole
- ***Si troubles sexuels :*** olanzapine, quétiapine, aripiprazole (ziprasidone)
- ***Si hyperglycémie/diabète :*** amisulpride, aripiprazole, halopéridol, (ziprasidone)
- ***Si sédation diurne :*** amisulpride, aripiprazole, risperidone, (ziprasidone)
- ***Si prolongation QT :*** aripiprazole

# De quoi faut-il tenir compte ?

- ***Tenir compte :***
  - profil réceptologique
  - T1/2 vie molécule



# Affinité relative pour les récepteurs



$K_i$ (nM) = nanomolar concentration of the antipsychotic required to block 50% of the receptors in vitro (ie, lower number equals stronger receptor affinity/binding). Data based exclusively on human brain receptors.  
 † Partial agonism

Fig. 1. Approximate *Relative*  $K_i$  Values for Relevant Receptor Binding Profiles of Selected Antipsychotics ( $K_i$  value for Dopamine  $D_2$  receptor affinity for each drug set as 1)

(\*) Asenapine non indiquée dans la schizophrénie en France;  
 loperidone, forme orale paliperidone, sertindole, ziprasidone, molindone, perphénazine non commercialisées en France

# La demi-vie

- ***Cela prend 4 à 5 demi-vies environ*** pour qu'une molécule atteigne l'état d'équilibre et le même laps de temps pour que la molécule soit éliminée du compartiment plasmatique, une fois arrêtée
- ***Résumé des demi-vies :***
  - T1/2 d'environ 24 h : amisulpride, clozapine, quétiapine XR, halopéridol, perphénazine, rispéridone, palipéridone
  - T1/2 d'environ 30 à 36 h : olanzapine
  - T1/2 d'environ 72 heures (3 jours) : aripiprazole

# Quand faut-il un switch progressif ?

- **Quand switch d'un T1/2 court vers T1/2 long**  
(ex : tous les autres AP vers aripiprazole)
  - sinon psychose rebond
- **Quand on passe d'un bloqueur D2 puissant** (risperidone, paliperidone) **à un bloqueur D2 plus faible** (clozapine, quétiapine) ou à un agoniste partiel D2 (aripiprazole)
  - sinon psychose rebond
- **Quand on passe d'un bloqueur cholinergique et histaminergique fort** (ex : chlorpromazine, clozapine, olanzapine, quétiapine) **à un bloqueur faible** (ex: aripiprazole, halopéridol, rispéridone, palipéridone)
  - sinon rebond cholinergique (agitation, confusion, SEP)
  - sinon rebond histaminergique (anxiété, agitation, insomnie, SEP)

# Principe du switch en plateau

- **Après ajout du nouvel AP à 75% - 100% de sa posologie finale** pendant un laps de temps correspondant à 4 à 5 fois sa demi-vie, le clinicien commencera seulement à diminuer plus ou moins rapidement l'ancien AP de 25% à 50% toutes les 4 à 5 demi-vies.
- **Exemple : passage d'olanzapine à aripiprazole :**
  - risque de rebond cholinergique et histaminergique
  - risque de rebond dopaminergique
  - introduire l'aripiprazole et garder les 2 AP pendant environ 15 jours (5 x 3 jours de T1/2) pour éviter le rebond dopaminergique avant de commencer à diminuer lentement l'olanzapine pour éviter le rebond cholinergique et histaminergique (ex : diminuer sa posologie de 25% chaque 7 jours car 30h de demi-vie X 5)

## [Clinical stakes when switching from one antipsychotic to another].

[Article in French]

Constant É.

### Author information



### Abstract

Switching antipsychotics is more and more common in our clinical practice. Several reasons can explain this observation. We have more and more antipsychotics available on the market with different receptor binding profiles and also different tolerability issues. Usually, the reasons of the switch are the following: insufficient efficacy or problems of tolerance (weight gain, metabolic disorders, extrapyramidal symptoms, hyperprolactinemia, sedation, sexual dysfunction). So that the switch takes place without complications, it is essential for the clinician to have full knowledge of both the receptor binding profiles of the antipsychotics in question and their half-life. The clinician has to expect a dopaminergic rebound when the introduced antipsychotic has a lesser affinity for the dopaminergic D2 receptor than that which is withdrawn or if it is a partial agonist with a particularly long half-life. On the other hand, a histaminergic or cholinergic rebound can be expected if the new antipsychotic has a lesser affinity for these two receptors. In all these scenarios, a "plateau" switch will often be recommended. Now, if a faster switch is imperative, various medication strategies exist to try to decrease the impact of the rebound effects.

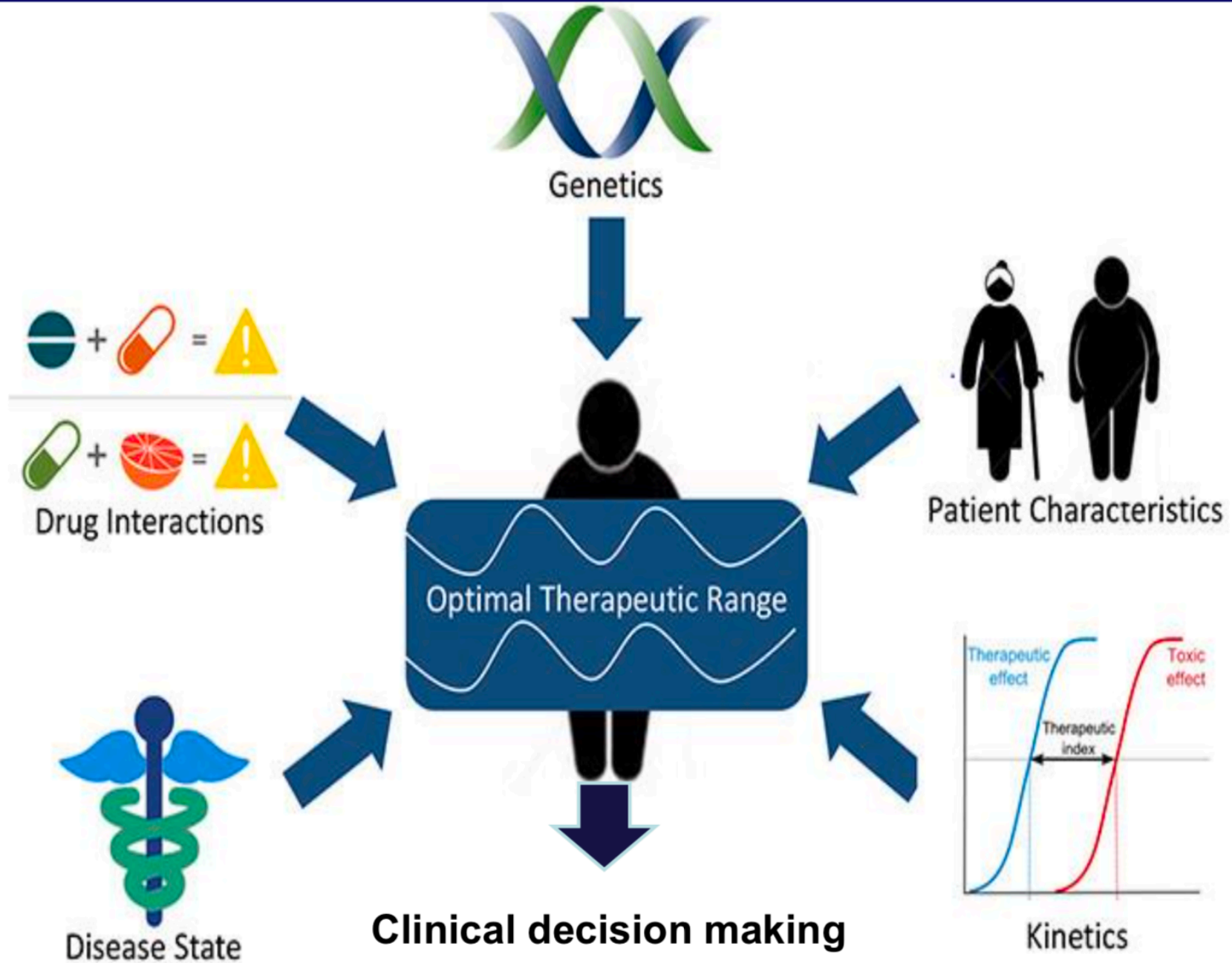
Copyright © 2013 L'Encéphale, Paris. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

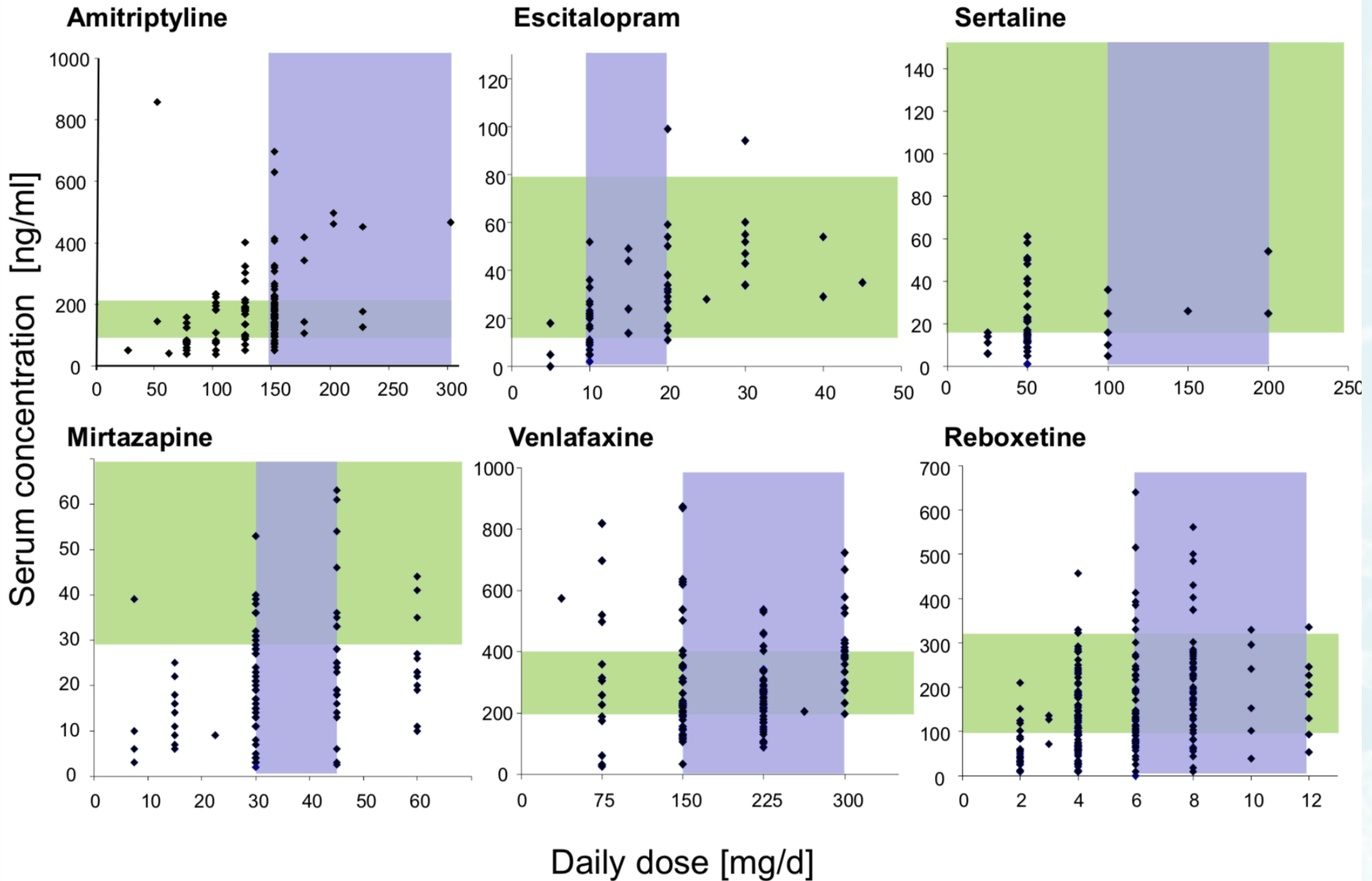
**KEYWORDS:** Antipsychotics, Antipsychotiques, Effet rebond, Hypersensitivity psychosis, Psychose d'hypersensibilité, Rebound effect, Switch, Symptômes de discontinuation, Withdrawal symptoms

A light blue-tinted microscopic image of plant tissue, showing a network of thin, fibrous structures and larger, more rounded cells. The overall appearance is that of a complex, interconnected biological structure.

## **VI. L'avenir : la pharmacogénétique**

# Personalised Psychopharmacotherapy Using Therapeutic Drug Monitoring and Genotyping









**Merci pour  
votre attention !**

# Le switch entre AP

- En principe, le ***traitement de maintenance*** est le même que celui de la phase aiguë car toute tentative de changement présente toujours un risque
- Switch pour cause d'inefficacité ou effets secondaires
- Si switch : choisir un AP avec un ***profil réceptologique différent*** a du sens

# Les symptômes de discontinuation d'un AP

- ***Tous ces symptômes sont interprétés par le clinicien :***  
comme résultant du nouveau traitement AP prescrit alors qu'ils sont, en fait, dus au retrait du traitement AP antérieur !  
→ Arrêt du nouveau traitement AP prescrit
- ***Publications*** rapportant un effet secondaire lors de l'introduction d'un AP (ex ; nausées, insomnie, vomissement, diarrhée lors de l'instauration d'aripiprazole) non mis en rapport avec un rebond cholinergique lors de l'arrêt de l'AP précédent (olanzapine, quétiapine, clozapine) !