

Les nouveaux antipsychotiques

Claudia Morin-Bélanger et Michel Lapierre



Vous voulez prescrire de l'aripiprazole, de la palipéridone ou de la ziprasidone ? Lisez ce qui suit !

Les antipsychotiques atypiques ont graduellement remplacé les antipsychotiques traditionnels au cours des dernières années. Cependant, bien qu'ils causent moins d'effets extrapyramidaux, ils ne sont pas exempts d'effets indésirables pour autant. Gain de poids, somnolence et hypotension orthostatique sont malheureusement le lot de beaucoup de patients qui en prennent. Les recherches vont bon train pour la mise au point de médicaments au profil d'effets indésirables améliorés. Dernièrement, trois nouveaux antipsychotiques atypiques ont fait leur entrée au Canada : l'aripiprazole (Abilify), la palipéridone (Invega) et la ziprasidone (Zeldox). Révolutionneront-ils la pratique ?



Quelques outils pour vous aider à prescrire

Indications thérapeutiques

La palipéridone est officiellement indiquée dans le traitement de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques apparentés alors que l'aripiprazole et la ziprasidone ont en plus l'indication officielle pour le traitement du trouble bipolaire de type 1. Cependant, les trois molécules figurent dans les recommandations canadiennes sur le traitement du trouble bipolaire¹ et peuvent également être utilisées

M^{me} Claudia Morin-Bélanger, pharmacienne, exerce dans une pharmacie de Québec et a travaillé au Département de psychiatrie de la Cité de la Santé de Laval. Le D^r Michel Lapierre, omnipraticien, exerce au sein de deux groupes de médecine familiale, à Lorraine et au GMF Jacques-Cartier de Sherbrooke.

à d'autres fins. Par exemple, l'aripiprazole et la ziprasidone sont recommandés chez les personnes souffrant de dépression majeure unipolaire comme adjuvants aux antidépresseurs².

Particularités de la pharmacothérapie : quel agent choisir ?

Le profil d'effets indésirables et les particularités de la molécule, de même que les maladies concomitantes et les interactions potentielles, sont des éléments qui devraient guider le prescripteur dans le choix de l'antipsychotique à privilégier chez un patient. Ainsi, comme l'aripiprazole et la ziprasidone causent moins d'effets métaboliques que les autres antipsychotiques atypiques, ils offrent l'avantage de ne pas amplifier les problèmes d'obésité, de diabète ou de dyslipidémie chez les patients atteints (*tableau I*)³⁻⁶.



Les pièges à éviter

Ajustement trop rapide de l'aripiprazole

En raison de sa longue demi-vie, l'aripiprazole met environ deux semaines à atteindre l'état d'équilibre. Un ajustement de la dose dans un délai inférieur ne permet pas de juger de l'efficacité de la molécule de façon adéquate.

Ziprasidone et allongement de l'intervalle Q-T

La ziprasidone allongeant l'intervalle Q-T de façon plus marquée que les autres antipsychotiques, elle est contre-indiquée avec d'autres médicaments ayant le même effet (ex. : antiarythmiques de classe Ia et III, moxifloxacine, tacrolimus) ou chez des patients à risque (insuffisance cardiaque non compensée, infarctus du myocarde récent ou antécédents avérés d'allongement de l'intervalle Q-T)³.

Tableau I

Nouveaux antipsychotiques³⁻⁶

Teneurs (mg)	Dose de départ (intervalle thérapeutique*)	Intervalle minimal pour l'ajustement posologique	Particularités et précautions
Aripiprazole (Abilify)			
2, 5, 10, 15, 20, 30	10 mg – 15 mg (10 mg – 30 mg, 1 f.p.j.)	2 semaines	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Pas d'ajustement nécessaire en cas d'IR et d'IH. ⊗ En pratique, on utilise parfois des doses de départ plus faibles, surtout chez les personnes âgées ou lorsque la molécule est utilisée comme adjuvant aux antidépresseurs dans les cas de dépression unipolaire. ⊗ L'aripiprazole est le seul antipsychotique à avoir des propriétés d'agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D₂, ce qui lui confère un profil d'effets indésirables avantageux, notamment en ce qui a trait aux réactions extrapyramidales et à l'hyperprolactinémie. Cependant, on observe tout de même un pourcentage élevé de patients présentant de l'akathisie, surtout en début de traitement.
Palipéridone (Invega)			
3, 6, 9	3 mg – 6 mg (3 mg – 12 mg, 1 f.p.j.)	5 jours	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ajustement nécessaire en cas d'IR. Éviter si ClCr < 10 ml/min. ⊗ Pas d'ajustement en cas d'IH légère ou modérée. Éviter en cas d'IH grave. ⊗ La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone (Risperdal). L'administration concomitante de ces deux antipsychotiques est donc à éviter. ⊗ Les comprimés sont fabriqués selon la méthode OROS. Leur enrobage peut donc se retrouver intact dans les selles.
Palmitate de palipéridone (Invega Sustenna)			
50, 75, 100, 150	150 mg en injection intramusculaire au jour 1, suivis d'une injection de 100 mg 1 semaine plus tard, puis de 75 mg toutes les 4 semaines (25 mg – 150 mg en injection intramusculaire toutes les 4 semaines)	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ajustement requis en cas d'IR. Éviter si ClCr < 50 ml/min. ⊗ Pas d'ajustement en cas d'IH légère ou modérée. Éviter en cas d'IH grave. ⊗ Il est recommandé d'évaluer la tolérance à la palipéridone ou à la rispéridone par voie orale avant d'entreprendre un traitement injectable. ⊗ Pour les patients dont l'état a été stabilisé par la palipéridone par voie orale (3 mg, 6 mg et 12 mg), les doses mensuelles correspondantes de palipéridone injectable sont : de 25 mg à 50 mg, de 75 mg et de 150 mg respectivement (après les doses initiales de 150 mg au jour 1 et de 100 mg au jour 8).
Ziprasidone (Zeldox)			
20, 40, 60, 80	20 mg – 40 mg, 2 f.p.j. (20 mg – 80 mg, 2 f.p.j.)	2 jours	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Pas d'ajustement nécessaire en cas d'IR. ⊗ IH légère ou modérée : ajustement nécessaire. Éviter en cas d'IH grave. ⊗ Prolonge l'intervalle Q-T/Q-Tc de façon plus marquée que les autres antipsychotiques. Cet effet est lié à la dose. ⊗ Doit être prise avec un repas d'au moins 500 calories pour maximiser l'absorption.

* La limite supérieure de l'intervalle thérapeutique représente la dose maximale recommandée.

IR : insuffisance rénale ; IH : insuffisance hépatique ; ClCr : clairance de la créatinine

Tableau II**Effets indésirables
des nouveaux antipsychotiques³⁻⁶****Aripiprazole (Abilify)**

Akathisie, agitation, anxiété, céphalées, étourdissements, nausées, constipation, insomnie, somnolence

**Palipéridone et palmitate de palipéridone
(Invega et Invega Sustenna)**

Agitation, anxiété, céphalées, étourdissements, somnolence, tachycardie, réactions extrapyramidales (akathisie, tremblements, hypertonie, dystonie), réactions au point d'injection (avec la forme injectable)

Ziprasidone (Zeldox)

Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, dyspepsie, parkinsonisme, somnolence, étourdissements

**Antipsychotiques et troubles de comportement
chez les patients âgés atteints de démence**

L'aripiprazole, la palipéridone et la ziprasidone ne font malheureusement pas exception et doivent, comme les autres antipsychotiques atypiques, être évités autant que possible chez les personnes âgées atteintes de démence en raison d'un risque accru de mortalité.

**Je fais une réaction :
est-ce que ce sont mes pilules ?**

Les principaux effets indésirables des nouveaux antipsychotiques sont énumérés dans le *tableau II*.

**Y a-t-il une interaction
avec mes autres médicaments³⁻⁷ ?**

Tous les antipsychotiques peuvent diminuer l'efficacité des agonistes dopaminergiques et de l'association lévodopa-carbidopa. Ils peuvent également prolonger l'intervalle Q-T. Il faut donc être prudent lors de l'association de plusieurs médicaments comportant

Tableau III**Interactions avec l'aripiprazole,
la ziprasidone et la palipéridone³⁻⁷****Principaux inducteurs ou inhibiteurs à l'origine
des interactions médicamenteuses (principales
isoenzymes en cause : CYP2D6 et CYP3A4)****Inhibiteurs puissants (↑ concentration
sérique des antipsychotiques)**

- ⊗ Antifongiques par voie orale (triazoles), clarithromycine, fluoxétine, inhibiteurs de la protéase (traitement du VIH et du sida), isoniazide, paroxétine, quinidine, terbinafine*

**Inducteurs puissants (↓ concentration
sérique des antipsychotiques)**

- ⊗ Carbamazépine, dexaméthasone, millepertuis, oxcarbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampine*

* Liste non exhaustive

ce risque, particulièrement en ce qui concerne la ziprasidone. De plus, l'utilisation simultanée de plusieurs antipsychotiques ou molécules modulant fortement la dopamine (comme le métoclopramide) devrait être évitée en raison d'une augmentation du risque d'effets extrapyramidaux et de syndrome neuroleptique malin. Le *tableau III*³⁻⁷ résume les principales interactions pharmacocinétiques de l'aripiprazole, de la ziprasidone et de la palipéridone.

**Est-ce sur la liste ou pas ?**

L'aripiprazole et la ziprasidone figurent sur la liste des médicaments courants remboursés par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Le palmitate de palipéridone injectable est un médicament d'exception remboursé lorsque les patients présentent un problème d'observance avec la prise d'un antipsychotique par voie orale (code SN94) ou qu'ils ne peuvent recevoir un antipsychotique injectable traditionnel en raison d'une intolérance ou d'une inefficacité (code SN95). La palipéridone par voie orale n'est pas inscrite sur la liste de la RAMQ en raison du manque de données validant son efficacité à long terme. 📄



Ce que vous devez retenir...

- La prudence est de mise avec l'association de médicaments allongeant l'intervalle Q-T et la ziprasidone.
- Les ajustements posologiques de l'aripiprazole ne devraient pas se faire dans un délai inférieur à deux semaines.
- L'aripiprazole, la ziprasidone et la palipéridone ne sont pas indiqués pour le traitement des troubles de comportements chez les patients âgés atteints de démence.

Le D^r Michel Lapierre et M^{me} Claudia Morin-Bélanger n'ont déclaré aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

1. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A et coll. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: Update 2009. *Bipolar Disord* 2009 ; 11 (3) : 225-55. Site Internet :

www.canmat.org/resources/CANMAT%20Bipolar%20Disorder%20Guidelines%20-2009%20Update.pdf (Date de consultation : le 15 août 2011).

2. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S et coll. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009 ; 117 (suppl. 1) : S26-S43. Epub 2009 Aug 11. Site Internet : www.canmat.org/resources/CANMAT%20Depression%20Guidelines%202009.pdf (Date de consultation : le 15 août 2011).
3. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de la ziprasidone (Zeldox). *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : L'Association ; 2011. p. 3221-5.
4. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de l'aripiprazole (Abilify). *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : L'Association ; 2011. p. 12-6.
5. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de la palipéridone (Invega). *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : L'Association ; 2011. p. 1410-4.
6. Association des pharmaciens du Canada. Monographie du palmitate de palipéridone (Invega Sustenna). *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : L'Association ; 2011. p. 1414-20.
7. Base de données Lexi-Interact Online (Lexi-Comp) consultée par l'entremise du site Internet www.uptodate.com (Date de consultation : le 15 août 2011).

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.

Prix et bourses du CQDPCM 2012



**Prix de la recherche,
Prix de l'innovation pédagogique
et**



**Bourses de recherche
en développement professionnel continu**



CONSEIL QUÉBÉCOIS
DE DÉVELOPPEMENT
PROFESSIONNEL CONTINU
DES MÉDECINS

Pour participer, consultez notre site au www.cqdpcm.ca

Date de clôture : le 1^{er} mai 2012