



Les antipsychotiques atypiques à toutes les sauces

Hani Iskandar

« Encore des antipsychotiques ! Des médicaments que je ne prescris presque pas, pour ne pas dire jamais ! » Je suis sûr que vous aimez les recettes. Voyons comment ces médicaments peuvent être prescrits d'une façon simple, comme si l'on préparait une bonne sauce.

LES ANTIPSYCHOTIQUES constituent la base du traitement chimiothérapeutique des psychoses. Leur usage doit être pondéré et la surveillance du traitement, rigoureuse. Actuellement, on utilise de plus en plus, notamment en première intention, les antipsychotiques atypiques (c'est-à-dire de deuxième génération) et l'aripiprazole (de troisième génération), seul agoniste partiel des récepteurs D₂ et 5-HT_{2a} offert au Canada. Ces antipsychotiques atypiques permettent de traiter non seulement les psychoses, mais aussi les troubles de l'humeur, les troubles bipolaires, les troubles anxieux, les troubles alimentaires, le delirium, la démence, certains troubles neurologiques, l'autisme, la douleur, l'insomnie et les troubles de la personnalité¹. On les utilise seuls (indications officielles) (tableau I)² ou en association (hors indications) avec d'autres préparations, pour tous les diagnostics de santé mentale.

Première sauce : les psychoses

Il est de rigueur de faire un bilan hématologique complet avant d'entreprendre les traitements pour avoir des données de base qui vont faciliter le suivi.

Les antipsychotiques atypiques sont indiscutablement mieux tolérés que les antipsychotiques classiques, entre autres sur le plan neurologique. En effet, ils entraînent peu ou pas d'effets extrapyramidaux aigus ou chroniques. De plus, s'ils sont au moins aussi efficaces contre les symptômes positifs (delirium, hallucinations) que les molécules classiques, ils sont certainement plus

Le Dr Hani Iskandar est directeur médical de l'urgence et des soins intensifs à l'Institut universitaire en santé mentale Douglas, à Verdun. Il est professeur adjoint de psychiatrie à l'Université McGill.

Tableau I

Indications des antipsychotiques atypiques au Canada²

Antipsychotique	Indications
Aripiprazole	<ul style="list-style-type: none"> ● Schizophrénie ● Trouble bipolaire I : épisodes maniaques et mixtes
Clozapine	<ul style="list-style-type: none"> ● Schizophrénie réfractaire (traitement offert uniquement par l'entremise du réseau d'assistance et de soutien)
Olanzapine	<ul style="list-style-type: none"> ● Schizophrénie ● Trouble bipolaire (épisode aigu et traitement d'entretien)
Palipéridone	<ul style="list-style-type: none"> ● Schizophrénie et troubles psychotiques associés
Quétiapine	<ul style="list-style-type: none"> ● Schizophrénie ● Trouble bipolaire I (épisodes aigus) ● Épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire (épisodes aigus) ● Trouble dépressif majeur (forme à libération prolongée seulement)
Risperidone	<ul style="list-style-type: none"> ● Schizophrénie ● Trouble bipolaire I
Ziprasidone	<ul style="list-style-type: none"> ● Schizophrénie ● Trouble bipolaire (épisodes aigus)
Asénapine	<ul style="list-style-type: none"> ● Trouble bipolaire ● Schizophrénie
Lurasidone	<ul style="list-style-type: none"> ● Schizophrénie

Adapté de : McIntosh D, Schaffer A, Procyshyn R. Implications cliniques de la pharmacologie antipsychotique. *Le Clinicien* 2011 ; 26 (4) : 11-22. Reproduction autorisée.

Source : Monographie de la lurasidone (Latuda). Sunovion ; 2012.

efficaces contre les symptômes négatifs (affect émoussé, avolition, anhédonie), les troubles de l'humeur

Tableau II**Antipsychotiques atypiques indiqués contre la schizophrénie aiguë¹**

- ⊕ Aripiprazole (Abilify)
- ⊕ Asénapine (Saphris)
- ⊕ Rispéridone (Risperdal)
- ⊕ Palipéridone (Invega)
- ⊕ Ziprasidone (Zeldox)
- ⊕ Quétiapine (Seroquel)
- ⊕ Olanzapine (Zyprexa)
- ⊕ Lurasidone (Latuda)

Tableau III**Antipsychotiques atypiques contre la schizophrénie avec agitation¹**

Médicaments	Doses
Olanzapine (Zyprexa Zydis)	10 mg/j – 20 mg/j par voie orale
Rispéridone (Risperdal M-Tab)	2 mg/j – 3 mg/j par voie orale
Quétiapine (Seroquel)	100 mg/j – 200 mg/j (max. : 600 mg/j) par voie orale
Asénapine (Saphris)	5 mg/j – 10 mg/j par voie sub-linguale
Olanzapine (Zyprexa)	10 mg par voie intramusculaire (max. : 20 mg/j)

Note : Les doses par voies orale et intramusculaire peuvent être accompagnées de diphenhydramine (Benadryl) (25 mg – 50 mg) ou de lorazépam (1 mg – 2 mg) selon la sédation requise.

et les troubles cognitifs qui accompagnent la schizophrénie. Leur mécanisme d'action est aussi différent. Ils sont des inhibiteurs des récepteurs dopaminergiques D₂ postsynaptiques comme les antipsychotiques classiques, ils ont aussi une affinité pour d'autres récepteurs tels que les récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{2a} en particulier), cholinergiques et noradrénergiques. Ces antipsychotiques atypiques sont en train de supplanter les antipsychotiques de première génération. Ils ne sont toutefois pas dépourvus d'effets indésirables graves (agranulocytose possiblement mortelle pour la clozapine, prise de poids, diabète et hypertriglycéridémie pour l'olanzapine, etc.). Actuellement, plusieurs molécules en cours de développement clinique se caractérisent par une affinité simultanée pour un grand nombre

Tableau IV**Autres indications des antipsychotiques atypiques¹**

- ⊕ La psychose et les hallucinations qui accompagnent la maladie de Parkinson
- ⊕ La psychose due aux drogues
- ⊕ La psychose du post-partum
- ⊕ En monothérapie ou en cothérapie avec les antidépresseurs pour la psychose associée à l'état de stress post-traumatique et à la dépression psychotique
- ⊕ Les troubles du mouvement (syndrome de Gilles de la Tourette, tics moteurs ou vocaux, hémiballisme)

de récepteurs, non seulement dopaminergiques mais aussi sérotoninergiques (5-HT_{2a}) ou noradrénergiques (alpha-1)³.

Les antipsychotiques atypiques sont indiqués contre la schizophrénie aiguë et chronique (*tableau II*)⁴. Dans ce dernier cas, on maintient les doses ayant servi à stabiliser la phase aiguë. Pour la phase aiguë accompagnée d'agitation, consultez le *tableau III*¹. Pour les psychoses résistantes ou accompagnées d'un risque suicidaire élevé, la clozapine est la molécule de choix.

Les antipsychotiques atypiques sont aussi indiqués dans le traitement des autres troubles psychotiques (*tableau IV*)¹.

Deuxième sauce : les troubles de l'humeur

La quétiapine à libération prolongée en monothérapie est recommandée contre la dépression bipolaire et le trouble dépressif majeur². C'est d'ailleurs le seul antipsychotique indiqué dans le traitement du trouble dépressif majeur au Canada².

L'olanzapine est parfois associée à la fluoxétine dans le traitement de la dépression bipolaire. L'aripiprazole est suggéré parmi les agents d'appoint de première intention contre le trouble dépressif majeur (*tableau V*)⁵.

Certains antipsychotiques atypiques de deuxième et de troisième génération ont un antagonisme D₂ très faible et une affinité marquée pour les récepteurs

Ces antipsychotiques atypiques permettent de traiter non seulement les psychoses, mais aussi les troubles de l'humeur, les troubles bipolaires, les troubles anxieux, les troubles alimentaires, le delirium, la démence, certains troubles neurologiques, l'autisme, la douleur, l'insomnie et les troubles de la personnalité.

5-HT_{2a}, ce qui explique leur efficacité dans le traitement de la dépression.

Troisième sauce : les troubles bipolaires

L'efficacité de l'olanzapine, de la rispéridone, de l'aripiprazole, de la quétiapine, de l'asénapine et de la ziprasidone a été particulièrement bien étudiée et prouvée dans les études contrôlées sur le traitement de la manie aiguë. La posologie est la même que pour la schizophrénie. Selon une méta-analyse, l'association d'antipsychotiques atypiques et de stabilisateurs de l'humeur constitue le traitement le plus efficace de la manie aiguë⁶.

Différentes recommandations nationales préconisent la quétiapine à libération prolongée comme stratégie thérapeutique de premier choix contre la dépression associée aux troubles bipolaires. Selon des études récentes, l'administration de la quétiapine à la dose de 300 mg ou de 600 mg par jour entraîne une action antidépressive considérable dans le cas de la dépression bipolaire^{7,8}.

Quatrième sauce : les troubles anxieux

Les antipsychotiques atypiques (ou de deuxième génération) utilisés dans le traitement des troubles anxieux ont fait l'objet d'une récente revue systématique Cochrane⁹. Onze essais cliniques à répartition aléatoire (regroupant au total 4144 participants) ont été retenus. La majorité des essais cliniques (neuf sur onze) ont été menés auprès de patients atteints de trouble d'anxiété généralisée.

Les résultats ont révélé un effet positif de la quétiapine, mais plusieurs patients ont abandonné le traitement à cause des importants effets indésirables. La rispéridone et l'olanzapine ont aussi été évaluées, mais les études sont trop limitées pour formuler des conclusions.

La revue Cochrane⁹ mesurait aussi l'efficacité des antipsychotiques atypiques contre le trouble obsessionnel compulsif. Dans ce volet, les onze essais cliniques à répartition aléatoire regroupaient 396 participants. Trois antipsychotiques ont été étudiés : l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone. L'olanzapine n'a pas été supérieure aux autres types de médicaments. La quétiapine et la rispéridone, associées aux antidépresseurs,

Tableau V

Médicaments à ajouter en l'absence de réponse ou en cas de réponse incomplète aux antidépresseurs⁵

1 ^{re} intention Ajout d'un autre agent	Preuves de niveau 1	Preuves de niveau 2
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Lithium ⊗ Aripiprazole ⊗ Olanzapine ⊗ Quétiapine à libération prolongée 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Rispéridone
2 ^e intention Ajout d'un autre agent	Preuves de niveau 2	Preuves de niveau 3
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Bupropion ⊗ Mirtazapine-miansérine ⊗ Quétiapine à libération immédiate ⊗ Triiodothyronine (T3) 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Autre antidépresseur
3 ^e intention Ajout d'un autre agent	Preuves de niveau 2	Preuves de niveau 3
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Buspirone ⊗ Modafinil 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Stimulants ⊗ Ziprasidone

Traduit et adapté de : Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis SH et coll. CANMAT Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. Section III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009 ; 117 (suppl. 1) : S26-S43. Reproduction autorisée.

ont permis d'obtenir certains effets intéressants, dont une baisse de l'anxiété et une amélioration de l'humeur dépressive. Il reste que le profil des effets indésirables a augmenté^{10,11} (tableau VI)^{2,4}.

Cinquième sauce : les troubles alimentaires

Il ne faut pas négliger le fait que les troubles de l'alimentation sont fréquemment associés à d'autres problèmes comme la dépression, l'anxiété, les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles de la personnalité et la toxicomanie. Les antipsychotiques atypiques sont prescrits contre certains troubles alimentaires, comme l'anorexie mentale, surtout en présence d'un trouble de la personnalité. En fait, les études existantes ne sont ni concrètes ni appuyées par des données probantes¹².

Sixième sauce : le delirium, la démence et certains troubles neurologiques

Le delirium, ou état confusionnel aigu, est très fréquent en milieu hospitalier, surtout chez les patients

La quétiapine et la rispéridone, associées aux antidépresseurs, ont permis d'obtenir certains effets intéressants, dont une baisse de l'anxiété et une amélioration de l'humeur dépressive.

Repère

Tableau VI**Gammes d'effets indésirables des antipsychotiques atypiques^{2,4}**

Agent	Gain pondéral	Diabète	SEP*	↑ Prolactine	Allongement de l'intervalle QT	Somnolence ou sédation
Aripiprazole	±	±	+	±	±	+
Clozapine	++++	++++	±	±	+	++++
Olanzapine	++++	++++	+	±	+	+++
Palipéridone	++	++	+++	+++	+	++
Rispéridone	++	++	+++	+++	+	++
Quétiapine	++	++	±	±	+	+++
Ziprasidone	±	±	+	±	++	+
Asénapine	±	±	±	±	±	++
Lurasidone	±	±	+	±	±	+

* SEP : symptômes extrapyramidaux.
++++ : fréquent, +++ : moins fréquent, ++ : parfois, + : rare, ± : données très limitées

âgés. Les antipsychotiques atypiques sont bien tolérés et causent moins d'effets extrapyramidaux que l'halopéridol. On dispose toutefois encore de peu de données sur leur capacité à maîtriser l'agitation aiguë du patient confus.

Quelques études contrôlées mettent en évidence une plus grande efficacité des antipsychotiques atypiques par rapport au placebo dans le traitement des symptômes psychotiques chez la personne âgée atteinte de démence. Le gain reste cependant modeste, parfois controversé, notamment dans de rares essais cliniques contre placebo. Parmi les antipsychotiques atypiques, la rispéridone et l'olanzapine sont les substances les plus étudiées et actuellement celles pour lesquelles les preuves d'efficacité sont les meilleures. Néanmoins, selon l'étude CATIE-AD, bien que l'efficacité des substances testées (olanzapine, rispéridone et quétiapine) soit supérieure au placebo, les effets indésirables (augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral, d'infection et de mortalité) ont surpassé les avantages dans le traitement des psychoses, de l'agitation et de l'agressivité au sein de cette population^{13,14}.

Septième sauce : l'autisme

Les antipsychotiques atypiques, comme la rispéridone, sont employés contre l'irritabilité, l'agressivité, l'automutilation et l'agitation chez les enfants et les adolescents de 5 à 16 ans ayant des troubles au-

tistiques et des troubles envahissants du développement non spécifiques¹⁵.

Huitième sauce : les troubles de la personnalité

Les antipsychotiques atypiques peuvent aider à maîtriser les comportements à risque ou impulsifs associés à un trouble de la personnalité. Par ailleurs, après dix années de traitement, près de la moitié des patients ne présentent plus de symptômes aigus, ont vu leur agressivité diminuer, mais se dirigent vers une dégradation de leur personnalité. Il existe peu d'études sur les troubles de la personnalité du groupe A (*DSM-IV TR*), mais certaines prèchent pour l'utilisation de faibles doses d'antipsychotiques atypiques. La plupart des études ont porté sur les troubles de la personnalité du groupe B, notamment les troubles de la personnalité limite et antisociale.

La littérature soutient le recours à de faibles doses d'antipsychotiques dans le traitement des symptômes généraux graves, avec une efficacité spécifique pour les symptômes schizotypiques et psychotiques, la colère et l'hostilité. Un plus grand nombre d'essais contrôlés sont toutefois nécessaires pour étudier les faibles doses d'antipsychotiques dans les traitements continus et de maintien¹⁶.

LES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES ont une efficacité comparable à celle des antipsychotiques de pre-

Tableau VII**Antipsychotiques atypiques par voie orale en vente au Canada¹**

Antipsychotique	Teneurs	Dose de départ	Ajustement posologique (dose maximale)
Aripiprazole (Abilify)	2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg	5 mg – 10 mg, 1 f.p.j.	15 mg – 30 mg, 1 f.p.j.
Asénapine (Saphris) voie sub-linguale	5 mg, 10 mg	5 mg – 10 mg, 2 f.p.j.	5 mg–10 mg, 2 f.p.j.
Clozapine (Clozaril)	25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg	12,5 mg – 25 mg, 1 f.p.j.	350 mg – 450 mg, 1 f.p.j.
Lurasidone (Latuda)	40 mg, 80 mg, 120 mg	40 mg, 1 f.p.j.	80 mg – 120 mg, 1 f.p.j.
Olanzapine (Zyprexa)	2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg	5 mg – 10 mg, 1 f.p.j.	10 mg – 30 mg, 1 f.p.j.
Olanzapine (Zyprexa Zydis)	5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg	5 mg – 10 mg, 1 f.p.j.	10 mg – 30 mg, 1 f.p.j.
Palipéridone (Invega)	1,5 mg, 3 mg, 6 mg, 9 mg	3 mg – 6 mg, 1 f.p.j.	3 mg – 12 mg, 1 f.p.j.
Quétiapine (Seroquel)	25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg	25 mg – 50 mg, 2 f.p.j.	300 mg – 800 mg, 1 f.p.j.
Quétiapine (Seroquel XR)	50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg	150 mg – 300 mg, 1 f.p.j.	400 mg – 800 mg, 1 f.p.j.
Rispéridone (Risperdal)	0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg	1 mg – 3 mg, 1 f.p.j.	3 mg – 6 mg, 1 f.p.j.
Ziprasidone (Zeldox)	20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg	20 mg – 40 mg, 2 f.p.j.	40 mg – 80 mg, 2 f.p.j.

Source : Virani A, Bezchlibnyk-Butler K, Jefries JJ. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. 19^e éd. Asland : Hogrefe & Huber ; 2012. p. 84-173.

mière génération. Ils s'en différencient seulement par leurs mécanismes d'action, leurs effets indésirables (syndrome métabolique et diminution des symptômes extrapyramidaux et leurs coûts. Le *tableau VII*¹ présente les teneurs et les doses des médicaments recommandées au Canada.

Le choix particulier d'un antipsychotique doit se faire en fonction du patient (en tenant compte à la fois de sa maladie et de sa vulnérabilité individuelle aux effets indésirables) et idéalement dans le cadre d'un processus partagé de prise de décision, même si cette collaboration demeure parfois théorique. Dans tous les cas, le meilleur antipsychotique restera inefficace si le patient ne le prend pas¹⁷.

Date de réception : le 13 février 2012

Date d'acceptation : le 11 avril 2012

Le D^r Hani Iskandar a été consultant pour AstraZeneca de 2009 à 2012, pour Bristol-Myers Squibb en 2008, pour Janssen en 2008 et pour Lundbeck en 2008.

Bibliographie

1. Virani A, Bezchlibnyk-Butler K, Jefries JJ. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. 19^e éd. Asland : Hogrefe & Huber ; 2012. p. 84-173.
2. McIntosh D, Schaffer A, Procyshyn R. Implications cliniques de la pharmacologie antipsychotique. *Le Clinicien* 2011 ; 26 (4) : 11-22.
3. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs. A critical overview. *CMAJ* 2005 ; 172 (13) : 1703-11.
4. McIntyre RS, Konarski JZ. Tolerability of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 2005 ; 66 (suppl. 3) : 28-36.
5. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis SH et coll. CANMAT – Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. Section III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009 ; 117 (suppl. 1) : S26-S43.
6. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry* 2007 ; 64 (4) : 442-55.
7. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM et coll. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2010 ; 11 (2) : 81-109.

Les effets indésirables des antipsychotiques atypiques sont un syndrome métabolique et une diminution des symptômes extrapyramidaux.

Repère

8. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH et coll. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and bipolar II depression. A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26 (6) : 600-9.
9. Komossa K, Depping AM, Meyer M et coll. Second-generation antipsychotics for obsessive compulsive disorder (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (12). CD008141.
10. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL et coll. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (4) : 540-9.
11. Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I et coll. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147 (9) : 593-602.
12. McKnight RE, Park RJ. Atypical antipsychotics and anorexia nervosa: a review. *Eur Eat Disorders Rev* 2010; 18 (1) : 10-21.
13. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J et coll. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database System Rev* 2007; (2). CD005594.
14. Schneider LS, Ismail MS, Dagerman K et coll. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE): Alzheimer's disease trial. *Schizophr Bull* 2003; 29 (1) : 57-72.
15. Aman MG, McDougle CJ, Scahill L et coll. Medication and parent training in children with pervasive developmental disorders and serious behavioural problems. Results from a randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48 (12) : 1143-54.
16. Pelissolo A, Jost F. Pharmacothérapies des troubles de la personnalité. *Ann*

Summary

Broad therapeutic use of atypical antipsychotic medications.

Typical antipsychotics are being replaced in clinical practice by atypical antipsychotics, which have been promoted as being broadly superior. The efficacy of these second-generation antipsychotics, their tolerability, their profile of side effects and their different uses in treating mental disorders are reviewed in this article.

Atypical antipsychotic medications offer useful therapeutic options for treating psychotic disorders, bipolar disorders, mood disorders, eating disorders, anxiety disorders, autism, dementia and delirium. The risk of developing extrapyramidal symptoms is generally lower than with older antipsychotic drugs. Some present potentially important adverse effects associated with weight gain, including diabetes, hyperlipidemia and hypertension. The best antipsychotic drug will not work if the patient does not take it. Thus, the physician should adapt treatment according to each patient's preferences through a shared decision-making process.

Med Psychol 2011; 169 (9) : 592-4.

17. Leucht S, Davis JM. Are all antipsychotic drugs the same? *Br J Psychiatry* 2011; 199 (4) : 269-71.