

La taxinomie des antipsychotiques : l'effet pervers de la dichotomie

Benoît Rouleau, Khalil Geagea

L'article récemment publié dans le *Pharmactuel*, qui traitait des effets métaboliques des antipsychotiques atypiques¹ ainsi que le refus d'inscription de l'aripiprazole à la Liste des médicaments de la RAMQ² par le Conseil du médicament en juin 2010 nous a incités à vous livrer la réflexion qui suit.

Lorsque le clinicien s'apprête à évaluer, à examiner l'aripiprazole, il se doit, d'entrée de jeu, de ne pas le considérer comme un « antipsychotique atypique ». Le fait de tout simplement définir l'aripiprazole comme « un autre antipsychotique atypique » ne fera que nuire à l'objectivité de l'analyse.

Alors qu'il existe peu de véritables différences cliniques entre les antipsychotiques typiques (c.-à-d. de première génération), ceci est loin d'être le cas des antipsychotiques atypiques (c.-à-d. de deuxième ou de troisième génération)³.

L'une des erreurs les plus importantes jamais réalisées par les psychopharmacologues fut de répertorier les divers antipsychotiques en agents *typiques* et *atypiques* et, par la suite, de mettre tous les antipsychotiques atypiques « dans le même panier ». Lorsqu'on étudie minutieusement l'aripiprazole, la clozapine, l'olanzapine, la palipéridone, la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone, il appert incontestable que ces psychotropes ne devraient pas faire partie de la même classe pharmacologique³. On ne parle pas ici d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), car chaque antipsychotique atypique se distingue par un profil pharmacologique **unique**, lequel est particulièrement riche et complexe.

Les antipsychotiques atypiques diffèrent les uns des autres. Il est donc dommage que, dans plusieurs articles de revues, tel l'article de Piechniczek-Buczek, on peut lire des affirmations telles que : « [...] le profil des effets indésirables des antipsychotiques atypiques est [...] associé à des risques importants, y compris la sédation, la prise de poids, les modifications au niveau de la conduction cardiaque, ainsi que des anomalies du métabolisme du glucose et des lipides⁴ ». FAUX! FAUX! FAUX! Pourquoi généraliser aussi bêtement? La quétiapine occasionne de la sédation, l'aripiprazole non. L'olanzapine entraîne des troubles métaboliques, la ziprasidone non. Et, si on veut alimenter davantage la controverse, la rispéridone provoque de l'hyperprolactinémie, la quétiapine non. La ziprasidone peut entraîner des tremblements et des dystonies, l'aripiprazole non. L'aripiprazole

peut occasionner de l'akathisie, la quétiapine non. La quétiapine peut causer des hypotensions orthostatiques, l'aripiprazole non, etc., etc., etc.

Dans le bloc « Innocuité », le Conseil du médicament ne fait que discuter des troubles métaboliques². Les avantages cliniques de l'aripiprazole dépassent largement ses effets métaboliques non délétères : n'étant pas un bloqueur dopaminergique pur mais plutôt un **agoniste partiel**, il n'entraîne pas d'hyperprolactinémie soutenue ni de troubles moteurs, problèmes que l'on peut observer avec la ziprasidone, l'autre atypique considéré comme bénéfique sur le plan métabolique. Mais attention, la ziprasidone peut, de façon dose-dépendante, entraîner des réactions extrapyramidales et des altérations de la prolactine. Faut-il également rappeler que la ziprasidone **doit** être administrée **après les repas** (c.-à-d. avec un minimum de 500 kcal par repas, sinon aussi bien sauter la dose!) Lorsque mon patient refuse de s'alimenter sous prétexte que sa nourriture est empoisonnée, il est évident que la ziprasidone ne sera pas très utile pour un sujet présentant un tel délire.

Au-delà de ce que nous révèlent les études cliniques, c.-à-d. que l'aripiprazole a une efficacité *semblable* aux autres agents de sa « classe pharmacologique », n'oublions pas que la simple commercialisation de l'aripiprazole donnait aux patients, à leurs familles, aux groupes d'entraide et au personnel soignant une nouvelle source d'espoir. Dans l'éventualité où les autres antipsychotiques atypiques n'exercent pas d'effets bénéfiques sur notre patient, qu'allons-nous lui offrir si l'aripiprazole n'est pas disponible? Une combinaison de psychotropes? De l'halopéridol? De la perphénazine? Une électroconvulsothérapie? Entreprendre l'administration de clozapine? On sait, depuis fort longtemps, que certains malades ne répondront jamais à l'olanzapine, mais qu'ils auront du succès avec la rispéridone. **D'autres patients ne répondront pas adéquatement au traitement à l'olanzapine, à la ziprasidone et à la rispéridone**

Benoît Rouleau, B.Pharm, M.Sc. est pharmacien au Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital, Montréal, Québec et président du Regroupement des pharmaciens en psychiatrie du Québec (A.P.E.S.)

Khalil Geagea, MD est psychiatre et directeur des services internes en psychiatrie au Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital, Montréal, Québec

mais, lorsqu'ils sont placés sous quétiapine XR, BOUM! ils suscitent « miraculeusement » une réponse impressionnante. Le problème veut que, même en 2010, nous ne disposons pas d'outils pharmacogénétiques nous permettant de prédire qui va répondre à la molécule « x »⁵.

Malgré les progrès pharmacothérapeutiques réalisés ces dernières années, la guerre contre les maladies mentales est loin d'être gagnée. Après tout, dans la mégaétude CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*), des 1493 sujets atteints de schizophrénie que l'on avait répartis au hasard, 74 % d'entre eux ont cessé la prise de leur médicament sur une période de 18 mois⁶.

D'un point de vue « économique », notons que la dose d'aripiprazole que l'on utilise en clinique n'est pas de 20 mg/jour mais plutôt de 10 à 15 mg/jour⁷. Il n'existe pas vraiment d'avantages à dépasser celle-ci. Avec cette nouvelle donnée, l'aripiprazole devient-il plus intéressant pharmacoéconomiquement?

De toute façon, le fait d'avoir refusé en juin 2010 l'inscription de l'aripiprazole (et d'autres psychotropes, tels l'escitalopram, le zopiclone et la duloxétine) à la Liste des médicaments constitue un préjudice sérieux porté contre des individus qui comptent parmi les plus hypothéqués de notre société. Il faut se rendre à l'évidence que, malheureusement, la grande majorité des patients atteints de schizophrénie seront des « patients à vie » du système de santé. Considérant qu'avec chaque non-rémission et qu'avec chaque rechute, le risque de rechutes multiples augmente (le cerveau devenant plus fragile, ce qu'on appelle le *kindling*), **il faut traiter la symptomatologie de nos patients le plus agressivement et le plus rapidement possible.**

On dit souvent que « le temps, c'est de l'argent ». Eh bien, pour nos patients, « le temps, c'est du cerveau ». Et le temps est compté...

Pour toute correspondance :

Benoît Rouleau

Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital

Département de pharmacie

3755, chemin de la Côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1E2

Téléphone : 514 340-8222, poste 6580

Télécopieur : 514 340-8201

Courriel: rouleauben@yahoo.com

Références

1. Flamand-Villeneuve J. Les perturbations métaboliques liées à la prise d'antipsychotiques de seconde génération : revue de littérature et prise en charge. *Pharmactuel* 2010;43:91-101.
2. Conseil du médicament [en ligne] www.cdm.gouv.qc.ca (site visité le 10 octobre 2010)
3. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Life Sci* 2000;68:29-39.
4. Piechniczek-Buczek J. Psychiatric emergencies in the elderly population. *Emerg Med Clin North Am* 2006;24:467-90.
5. Zandi PP, Judy JT. The promise and reality of pharmacogenetics in psychiatry. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33:181-224.
6. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. for the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
7. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. A systematic review of aripiprazole – dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: implications for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry* 2010 (*sous presses*).