

Les antipsychotiques de deuxième génération dans le traitement de la schizophrénie

Michael Boivin, BscPhm, et Sylvia Zerjav, Bsc(Pharm), PharmD

Ce programme a été approuvé pour **2,0 UFC**
par le Conseil canadien
de l'éducation permanente en pharmacie
Dossier CCEPP n° 876-0209
En vigueur jusqu'au 1 avril 2012



Cette leçon a été préparée grâce à une subvention
à l'éducation non assujettie à restrictions de la part de

ratiopharm

Résumé de la leçon

La schizophrénie est une affection chronique qui entraîne des effets considérables tant sur la santé que sur la qualité de vie des personnes atteintes. Ces dernières courent un plus grand risque de toxicomanie, de suicide, de diabète, de maladie cardiovasculaire et de décès précoce. Les pharmaciens peuvent faire une différence remarquable dans la prise en charge de ces personnes lorsqu'ils font preuve d'empathie et utilisent des outils et des conseils appropriés pour les aider. Cette leçon de formation continue permettra au lecteur d'acquérir les connaissances et les outils nécessaires pour prodiguer les meilleurs soins possible aux personnes atteintes de schizophrénie.

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette formation à domicile, vous serez en mesure d'atteindre les objectifs suivants :

- expliquer les concepts actuels se rapportant à la prévalence et à la physiopathologie de la schizophrénie
- distinguer entre les symptômes positifs et les symptômes négatifs de la schizophrénie
- donner les lignes directrices pour les interactions avec les patients atteints de schizophrénie et les séances de consultation
- comparer et distinguer la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine, la palipéridone et la ziprasidone sur les plans des effets pharmacologiques et des effets indésirables
- indiquer les raisons et les méthodes pour faire passer un patient d'un antipsychotique à un autre
- expliquer le syndrome métabolique et relever les différences entre les antipsychotiques pour ce qui a trait à ce syndrome
- établir un plan de traitement pour une personne atteinte de schizophrénie en tenant compte de ses traitements médicamenteux et de ses antécédents médicaux
- relever des interactions médicamenteuses d'importance clinique qui sont associées aux antipsychotiques de deuxième génération
- identifier les options thérapeutiques pour les patients qui n'ont pas répondu adéquatement aux antipsychotiques de deuxième génération, y compris la clozapine

Avertissement

Nous avons préparé avec la plus grande rigueur ces séries éducatives. Néanmoins MediResource Inc., les auteurs, les réviseurs et les correcteurs déclinent toute responsabilité pour des erreurs ou des conséquences résultant de l'utilisation de l'information contenue dans ce programme. Compte tenu des changements constants dans la pratique et des différences régionales, l'interprétation de l'information contenue dans cette leçon et son application à leur propre pratique demeurent la

responsabilité des lecteurs en tant que professionnels. Tous droits réservés.

Conformément aux sections 10.2 et 10.3 des *Guidelines and Criteria for CCCEP Accreditation* du Conseil canadien de l'éducation permanente en pharmacie, l'auteure, les examinateurs spécialisés et MediResource Inc. déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts, ni actuel ni éventuel, à l'égard du commanditaire de cette leçon de formation continue.

À propos des auteurs

Michael Boivin, BScPhm

Michael Boivin est président de CommPharm Consulting Inc. Il a travaillé comme auteur d'articles cliniques, chercheur et consultant dans un grand nombre de projets en soins de la santé. Ses champs de compétence comprennent les maladies cardiovasculaires, le diabète, la psychiatrie, le sevrage tabagique, la pédiatrie, les troubles respiratoires, la dermatologie, ainsi que la thérapie nutritionnelle et l'emploi de vitamines fondés sur les données probantes. À titre de pharmacien de premier recours à la pharmacie Angus Borden Guardian pharmacy, il fait appel à ses connaissances cliniques pour améliorer les résultats chez ses patients.

Sylvia Zerjav, BSc(Pharm), PharmD

D^{re} Zerjav était coordonnatrice clinique d'un hôpital de soins tertiaires psychiatriques et professeure clinicienne à l'Université de Colombie-Britannique. Son expérience en psychiatrie inclut le travail clinique en établissements de soins prolongés et en milieu hospitalier de soins de courte durée. Présidente actuelle de la Pacific Psychopharmacology Conference, D^{re} Zerjav possède aussi une vaste expérience en enseignement de la psychopharmacologie aux étudiants et aux équipes de soins multidisciplinaires.

À propos des examinateurs

Kalyna Bezchlibnyk-Butler, BScPhm, FCSHP

Kalyna Bezchlibnyk-Butler a travaillé comme pharmacienne clinicienne en psychiatrie depuis 1970, d'abord comme membre du personnel au Queen Street Mental Health Centre, ensuite comme directrice de pharmacie au Clarke Institute of Psychiatry (1972-1998), et plus tard comme superviseure du Centre for Addiction and Mental Health situé à Clarke et Queen Street (1999). Ses conférences ont abordé divers aspects de la psychopharmacologie et ses articles, les traitements des troubles psychiatriques. Elle est rédactrice principale du *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs* et du *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs for Children and Adolescents*. En semi-retraite, Kalyna agit comme consultante en pharmacie en pratique privée. Membre de la commission d'enquête de l'Ordre des pharmaciens de l'Ontario, Kalyna fait partie aussi du *Expert panel on standards of care for the administration of psychotropic drugs to children and youth living in licensed residential settings* du gouvernement de l'Ontario. Elle est toujours membre de l'Ontario Pharmacists Association et associée de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux.

Adil Virani, BSc(Pharm), PharmD, FCSHP

Adil Virani a obtenu son baccalauréat en sciences (pharmacie) et son doctorat en pharmacie à l'Université de la Colombie-Britannique (UBC) en 1992 et 1997. Il détient aussi un certificat en développement du leadership de la St. Mary's University de Halifax, N-É. Dr Virani est directeur des Services de pharmacie de la Fraser Health Authority et chargé de cours à la faculté des sciences pharmaceutiques de l'UBC. Dans ce rôle, il contribue à l'amélioration de la pratique clinique et des activités de pharmacie dans plusieurs hôpitaux de la région. Il est également responsable des programmes de pharmacie de Fraser Health visant les maladies chroniques et la pratique communautaire. D^r Virani coordonne et présente la majorité des cours de psychiatrie aux étudiants de troisième année de pharmacie de l'UBC. Il donne aussi des cours en psychiatrie et en pratique factuelle aux étudiants de doctorat en pharmacie et aux résidents en médecine/psychiatrie. Il a signé plus de 30 articles et sert de rédacteur responsable du *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs* (18^e édition).

Table des matières

page

1	1. La schizophrénie
1	1.1 Prévalence et coûts pour la société
1	1.2 Physiopathologie de la schizophrénie
1	1.3 Anomalies des neurotransmetteurs et schizophrénie
3	2. Les antipsychotiques de deuxième génération dans le traitement de la schizophrénie
3	2.1 Introduction
3	2.2 Définition
4	2.3. Cas n° 1: M. Jones
5	<i>Tableau 1. Symptômes positifs, négatifs et cognitifs de la schizophrénie</i>
6	<i>Tableau 2. Indications pour un changement d'antipsychotique</i>
6	<i>Tableau 3. Avantages et désavantages des différentes méthodes de substitution d'antipsychotique</i>
9	<i>Tableau 4. ADG et anomalies métaboliques</i>
10	<i>Tableau 5. Protocole de surveillance des paramètres métaboliques chez les patients prenant un ADG</i>
11	<i>Tableau 6. Effets positifs et négatifs résultant des affinités des ADG</i>
11	<i>Tableau 7. Affinité relative des ADG pour les neurotransmetteurs, à des doses thérapeutiques</i>
12	2.4 Case n° 2: M ^{me} Gibbon
13	<i>Figure 1. Algorithme de traitement de la schizophrénie</i>
14	<i>Tableau 8. Posologies des antipsychotiques de deuxième génération</i>
15	<i>Tableau 9. Principaux paramètres pharmacocinétiques des ADG</i>
16	<i>Tableau 10. Médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques des ADG</i>
16	<i>Tableau 11. Médicaments qui abaissent les concentrations plasmatiques des ADG</i>
17	<i>Tableau 12. Interactions pharmacodynamiques avec les ADG</i>
18	2.5 Le rôle du pharmacien dans le traitement des patients schizophréniques
18	Références
21	Questions

1. La schizophrénie

1.1 Prévalence et coûts pour la société

La prévalence à vie de la schizophrénie s'établit autour de 0,7 %, se manifestant surtout entre 15 et 25 ans chez les hommes et entre 25 et 35 chez les femmes¹. Bien que le tableau clinique puisse varier de façon significative entre les patients des deux sexes, il n'y a pas de différence quant à la prévalence de la maladie². La schizophrénie a été observée dans toutes les cultures, sans égard à la classe socio-économique, et son incidence est stable.

La schizophrénie peut avoir des effets significatifs sur la morbidité et la mortalité. On estime effectivement que les personnes aux prises avec cette maladie présentent un risque de décès 2,5 fois plus élevé que la population générale³. Les patients schizophréniques courent aussi un plus grand risque de toxicomanie, de maladie cardiovasculaire, de diabète, de pauvreté et de vivre sans domicile fixe¹. Les personnes de ce groupe sont généralement portées à adopter des habitudes de vie qui nuisent à leur santé (p. ex., tabagisme, mauvaises habitudes alimentaires, inactivité physique et toxicomanie). De plus, un grand nombre de ces personnes ont tendance à ne pas recourir aux services de santé en raison de leur instabilité sociale, du fait de ne pas avoir de domicile, d'un manque de motivation et d'un dysfonctionnement cognitif. Le suicide constitue un problème important chez les patients schizophréniques. Environ 30 % des patients ont fait une tentative de suicide, qui a été mortelle pour 4 à 10 % d'entre eux¹.

Les patients schizophréniques occupent 1 lit sur 12 dans les hôpitaux canadiens et représentent près de la moitié de toutes les réadmissions pour maladie mentale. On estime que la schizophrénie impose au système canadien des soins de la santé des coûts directs de 2 milliards de dollars par année, en 2004⁴. La perte de la productivité imputable aux taux élevés de chômage, de morbidité et de mortalité a été évaluée à 4,83 milliard de dollars par année⁴.

La grande majorité des personnes schizophréniques sont sans emploi. Comme la maladie s'installe lorsqu'elles sont relativement jeunes, ces personnes perdent souvent le contact avec leurs camarades d'école ou leurs collègues de travail, s'isolent sur le plan social et n'ont pas les moyens financiers pour vivre de façon autonome. Beaucoup d'entre elles ne survivent que grâce à l'assistance publique et au soutien familial, et un grand nombre vivent dans la pauvreté.

1.2 Physiopathologie de la schizophrénie

La physiopathologie de la schizophrénie, très complexe, n'est pas tout à fait élucidée. Certaines des théories se rapportant à la cause biologique de la schizophrénie découlent de l'observation clinique des patients recevant des médicaments psychotropes. L'hypothèse de la dopamine s'est fondue sur l'observation selon laquelle tous les médicaments qui réduisaient ou éliminaient certains des symptômes de la schizophrénie étaient des bloqueurs de la dopamine, un neurotransmetteur. Cela permettait de croire que cette maladie était causée par un excès de dopamine dans le cerveau. Cependant, on s'est aperçu que cette théorie était inadéquate car elle ne pouvait expliquer pourquoi le blocage de la dopamine n'entraînait pas la résolution complète des symptômes. Par ailleurs, la mise au point de la clozapine, un antagoniste très faible de la dopamine qui se révèle l'antipsychotique le plus efficace, a obligé les chercheurs à réexaminer le rôle des autres neurotransmetteurs, comme la sérotonine.

Malgré des connaissances plus poussées sur le rôle des autres neurotransmetteurs, il est évident que la schizophrénie ne découle pas uniquement des anomalies des neurotransmetteurs. Des différences morphologiques ont été observées dans les cerveaux des patients schizophréniques. Nombre de théories ont été proposées pour expliquer les changements observés, sans qu'on arrive à prouver leur validité. Toutefois, il est clair que des facteurs génétiques et environnementaux contribuent à l'apparition de la schizophrénie. Si l'un des jumeaux monozygotes (jumeaux qui partagent la même information génétique) est atteint de schizophrénie, le risque que la maladie se manifeste chez l'autre jumeau est de 40 à 50 %⁵. On croit que des facteurs de risque environnemental jouent aussi un rôle dans le développement de la maladie⁵. Ces facteurs comprennent l'appartenance à une classe socio-économique inférieure, le fait que la mère a contracté une infection pendant les deux premiers trimestres de grossesse, la toxicomanie, l'immigration récente et le milieu urbain⁵.

1.3 Anomalies des neurotransmetteurs et schizophrénie

Outre les différences dans le développement morphologique du cerveau chez une personne atteinte de schizophrénie, on a observé des altérations au niveau de la transmission des neurotransmetteurs. Comme il a été mentionné plus haut, le neurotransmetteur dopamine a été associé à la schizophrénie depuis plusieurs décennies et, plus récemment,

la sérotonine et le glutamate ont été mis en cause. Chez les personnes schizophréniques, ces différentes voies de transmission sont responsables des symptômes positifs aussi bien que des symptômes négatifs. Ces symptômes seront examinés plus en détail dans la section suivante. À l'heure actuelle, presque toutes les méthodes de traitement de la schizophrénie font appel à des médicaments modulateurs des neurotransmetteurs.

1.3.1 Les mécanismes dopaminergiques

La croyance selon laquelle l'activité dopaminergique excessive est associée à la schizophrénie remonte aux années 1960. La théorie résulte du fait que tous les agents efficaces dans la schizophrénie produisaient un blocage des récepteurs dopaminergiques pour lesquels ils affichaient différents degrés d'affinité. Ce n'est qu'après la mise au point de la clozapine, douée d'une très faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques, qu'on s'est rendu compte de la nécessité de trouver d'autres causes que l'excès de dopamine. Nous savons maintenant que la transmission dopaminergique accrue dans certaines régions du cerveau demeure responsable de certains symptômes de la schizophrénie, mais une baisse de la transmission dopaminergique survient dans d'autres régions cérébrales et entraîne d'autres symptômes.

Les sous-types de récepteurs dopaminergiques

On distingue cinq sous-types de récepteurs dopaminergiques, qui sont regroupés en deux catégories distinctes sur le plan pharmacologique. Le premier groupe a des affinités de type D1 (D1 et D5) alors que le deuxième affiche des affinités de type D2 (récepteurs D2, D3 et D4)^{6,7}. Les chercheurs ont établi un lien entre l'affinité des antipsychotiques pour les récepteurs D2 et le soulagement des symptômes psychotiques, en particulier les symptômes positifs. Des études effectuées auprès de personnes schizophréniques et utilisant la tomographie par émission de positrons ont démontré que l'efficacité thérapeutique des antipsychotiques classiques est associée à une occupation des sites récepteurs D2 à 60 % ou plus.

Les voies de transmission dopaminergiques

Le système dopaminergique prend naissance dans des groupes de cellules du mésencéphale et se dirige vers le cortex frontal⁸. Dans la schizophrénie, l'activité dopaminergique peut être excessive dans certaines régions cérébrales alors qu'elle est insuffisante dans d'autres, d'où l'apparition de symptômes positifs et négatifs. On distingue quatre voies de transmission dopaminergiques dans le cerveau :

La transmission méso-limbique

Les symptômes positifs de la schizophrénie pourraient découler d'une transmission dopaminergique excessive dans les projections méso-limbiques. Les antipsychotiques atténuent les symptômes positifs par le blocage des récepteurs D2 dans cette région⁹.

La transmission méso-corticale

La région mésocorticale participe à la cognition, à la modulation de la motivation et à la recherche de la récompense⁸. La libération de la dopamine dans cette voie jouerait un rôle dans l'apprentissage émotionnel et la mémoire à long terme⁸. Les études sur le système nerveux central ont permis d'observer que, dans le cas de la schizophrénie, l'activité dopaminergique est réduite dans cette voie, ce qui expliquerait des symptômes négatifs. Le blocage des récepteurs de la dopamine par des antipsychotiques réduit davantage la cognition et aggrave les symptômes négatifs. Cet effet peut se produire dans la pratique clinique, surtout quand on administre des doses excessives d'antipsychotiques conventionnels.

La transmission nigro-striée

La voie nigro-striée est associée à la coordination motrice. Le blocage des récepteurs dopaminergiques à ce niveau entraîne des symptômes extrapyramidaux⁹. Selon les observations, la stimulation dopaminergique dans cette région est responsable de l'apprentissage moteur et de l'acquisition des habitudes⁸.

La transmission tubéro-infundibulaire

La dopamine prévient la libération de la prolactine dans la voie tubéro-infundibulaire. Lorsqu'on s'oppose aux effets de la dopamine à ce niveau, il en résulte une hyperprolactinémie (hausse des concentrations sanguines de prolactine), une augmentation du volume des seins (chez les hommes et les femmes) ainsi qu'une galactorrhée. L'aménorrhée (absence de menstruation chez une femme en âge de procréer), le gain pondéral et les dysfonctions sexuelles sont aussi observés.

1.3.2 Le mécanisme sérotoninergique

Les projections sérotoninergiques innervent presque toutes les régions cérébrales. À ce jour, 14 sous-types de récepteurs de la sérotonine ont été identifiés, mais c'est surtout le 5-HT₂ qui est constamment impliqué dans la schizophrénie^{10,11}. Les antipsychotiques de la deuxième génération, soit la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine, la palipéridone, la quétiapine et la ziprasidone, sont

des bloqueurs puissants des récepteurs 5-HT₂ et possèdent une plus forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques que les récepteurs dopaminergiques.

L'interaction entre dopamine et sérotonine

Les projections sérotoninergiques inhibent la libération de la dopamine dans le cortex préfrontal, et une baisse de l'activité dopaminergique contribuerait à l'apparition de symptômes négatifs. Les antipsychotiques de deuxième génération sont tous des antagonistes puissants de la sérotonine. Leurs effets sur la sérotonine dans le cortex permettent indirectement d'élever les concentrations de dopamine et d'améliorer les symptômes négatifs de la schizophrénie¹².

Signalons que les projections sérotoninergiques exercent aussi une inhibition directe des neurones préfrontales. Par conséquent, certains effets des antagonistes de la sérotonine sur les symptômes négatifs traduiraient un effet direct sur les neurones préfrontales plutôt qu'un effet à médiation dopaminergique.

Dans le corps strié, la sérotonine inhibe également la libération de la dopamine. Ainsi, les antagonistes de la sérotonine devraient accroître les concentrations de dopamine dans la voie nigrostriée, atténuant alors les symptômes extrapyramidaux causés par les antagonistes de la dopamine.

1.3.3 Le mécanisme des acides aminés excitateurs

Des anomalies au niveau du glutamate, un acide aminé excitateur, sont aussi présentes dans la schizophrénie¹³. L'examen du liquide céphalo-rachidien des patients schizophréniques a permis de constater un taux de glutamate équivalant à la moitié de la valeur normale.

Les recherches sur le rôle possible du glutamate ont commencé en raison des effets secondaires incommodes que subissaient les patients après un traitement par la phéncyclidine (PCP)¹⁴, administrée comme analgésique à des sujets conscients. Certains d'entre eux ont signalé des symptômes tels que hallucinations, troubles cognitifs, agitation et psychose confusionnelle, cette dernière étant caractérisée par la paranoïa, la confusion, la dépression, l'anxiété et la dépersonnalisation. Il a été suggéré que l'intoxication à la PCP serve de modèle pour la psychose car elle ressemblait à la schizophrénie.

2. Les antipsychotiques de deuxième génération dans le traitement de la schizophrénie

2.1 Introduction

Premier antipsychotique de la deuxième génération (ADG), la clozapine a été mise en marché au Canada en 1991. L'emploi de la clozapine est réservé aux patients qui n'ont pas répondu aux autres agents, car le médicament est associé à un risque accru d'agranulocytose (affection aiguë caractérisée par une leucopénie sévère et dangereuse, c'est-à-dire une réduction du nombre de globules blancs dans le corps). La rispéridone a fait son entrée sur le marché en 1993, suivie de l'olanzapine et de la quétiapine. Commercialisées depuis 2008, la ziprasidone et la palipéridone sont les ajouts les plus récents à cette classe thérapeutique. Les ADG sont maintenant acceptés comme traitement de premier choix car ils sont moins susceptibles de causer des troubles moteurs et seraient plus efficaces que ceux de la première génération pour atténuer les symptômes négatifs de la schizophrénie. Cependant, les récentes études CATIE 1 et CATIE 2 ont observé peu de différences entre les ADG et la perphénazine (antipsychotique de première génération ou APG) dans le traitement des symptômes positifs et négatifs¹⁵⁻¹⁷. Les différences observées se rapportaient plutôt aux effets indésirables et au délai jusqu'au retrait du traitement. Bien que les ADG ne s'accompagnent pas de troubles moteurs incommodes, certains de ces médicaments sont associés au syndrome métabolique, un important risque pour la santé. La présente leçon de formation examinera les options pharmacologiques dont on dispose contre la schizophrénie en s'appuyant sur la documentation actuelle.

2.2 Définition

Y a-t-il des publications comparant les APG et les ADG sur le plan de l'efficacité?

Les études les plus récentes et exhaustives ayant traité des différences entre les APG et les ADG sont les études CATIE Phase 1 et CATIE Phase 2¹⁵⁻¹⁷. CATIE signifie *Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness*. Les essais visaient à examiner plusieurs aspects relatifs aux ADG, notamment leur efficacité relative et leur efficacité par comparaison à la perphénazine, un APG. Le principal paramètre d'évaluation était le délai jusqu'au retrait du traitement. Seulement 26 % des sujets ont terminé l'essai de 18 mois avec le médicament qui leur était initialement attribué par

randomisation. Les sujets sous olanzapine ont eu une légère prolongation du délai jusqu'au retrait du traitement comparativement aux autres agents. Ce délai a été de 9,2 mois, 4,6 mois, 5,6 mois et 3,5 mois pour l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone, la perphénazine et la ziprasidone, respectivement. Si l'on se base sur le critère unique du délai jusqu'au retrait du traitement, l'olanzapine a fait preuve d'une plus grande efficacité que les autres agents. Cependant, l'olanzapine a entraîné des problèmes métaboliques significatifs, surtout la prise de poids. La perphénazine a démontré une efficacité comparable sans produire davantage de symptômes extrapyramidaux que les autres agents. L'absence d'une hausse des symptômes extrapyramidaux dans le groupe perphénazine a fait l'objet de controverses : les patients présentant des symptômes extrapyramidaux préexistants n'ont pas été randomisés au groupe perphénazine, et la durée de 18 mois de l'étude a été considérée comme trop courte pour mesurer ce type de symptômes^{18,19}. La rispéridone a été la mieux tolérée malgré une élévation significative des taux de prolactine. La ziprasidone s'accompagnait de perte de poids et d'effets favorables sur la lipémie et la glycémie¹⁶.

Dans l'essai CATIE phase 2, la clozapine a démontré une meilleure efficacité comparativement aux autres ADG chez ceux qui avaient abandonné leur traitement de la phase 1 pour cause d'efficacité. Le délai avant l'arrêt du traitement a été plus long avec la clozapine qu'avec les autres agents : 10,5 mois, 3,3 mois, 2,8 mois et 2,7 mois pour la clozapine, la quétiapine, la rispéridone et l'olanzapine, respectivement. L'olanzapine et la rispéridone ont été mieux tolérées²⁰. Les améliorations des fonctions cognitives et psychosociales (relations interpersonnelles, aptitudes à vivre en communauté) ont été modestes avec tous les agents administrés lors de la phase 1, et la perphénazine ne s'est pas révélée plus efficace que les ADG^{15,16}.

Dans l'essai CATIE phase 3, récemment publié, les patients ont été admis dans un essai ouvert visant à évaluer l'aripiprazole, la clozapine, l'olanzapine, la perphénazine, la quétiapine, la rispéridone, la ziprasidone, le décanoate de fluphénazine à action prolongée ou l'association de deux de ces traitements²¹. Bien que tous ces agents aient déjà fait preuve d'efficacité, les patients et leurs cliniciens ont sélectionné les traitements en fonction des facteurs cliniques des patients. Ceux qui avaient des symptômes réfractaires ont choisi la clozapine ou un traitement d'association. Les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) élevé ont généralement opté pour l'aripiprazole ou la ziprasidone. Malgré une variation considérable des effets secondaires signalés parmi les groupes de traitement, le retrait pour cause d'intolérabilité

a été rare. Il est intéressant de signaler que seul un très faible pourcentage de patients et de cliniciens ont choisi la perphénazine et le décanoate de fluphénazine injectable à action prolongée²¹.

Une méta-analyse récemment publiée a évalué les différences entre les APG et les ADG²². Après avoir passé en revue 150 études regroupant 21 533 participants, les auteurs ont observé que la plupart des ADG ne sont pas plus efficaces que les APG, même pour le soulagement des symptômes négatifs²². S'il est vrai que les ADG provoquent moins d'effets extrapyramidaux que l'halopéridol, seuls quelques médicaments de ce groupe entraînent moins d'effets extrapyramidaux que les APG à faible activité²². Compte tenu des données issues de cette méta-analyse et des essais CATIE, le système actuel de classification des antipsychotiques est maintenant remis en question car il y a chevauchement des propriétés pharmacologiques entre les médicaments.

2.3. Cas n° 1 : M. Jones

M. Jones vous remet une ordonnance pour la rispéridone à 1 mg, par voie orale, 2 fois par jour pendant 3 jours, pour passer ensuite à 2 mg, 2 fois par jour pendant 30 jours. Au moment de prendre l'ordonnance de sa main, vous remarquez que celle-ci tremble et que ses doigts sont tachés de nicotine. Il se trouve dans la trentaine, avec des vêtements et une apparence plutôt négligés.

Vous examinez son dossier et prenez connaissance de l'information suivante :

- loxapine 40 mg, bid
- benztropine 2 mg, bid
- 60 comprimés de chacun des médicaments, dernier approvisionnement effectué il y a 24 jours et premier approvisionnement remontant à 7 mois

Lorsque vous demandez à M. Jones si le médecin lui a prescrit la rispéridone en remplacement de la loxapine, il répond qu'il le croit. Pendant la conversation, vous remarquez qu'il ne fait pas de contact visuel avec vous et qu'il semble mal à l'aise avec votre question. Vous lui demandez si son médecin lui a donné comme directive de finir la loxapine avant de passer à la rispéridone ou s'il doit commencer tout de suite à prendre la rispéridone. Il dit avoir reçu comme directive de commencer le nouveau traitement aujourd'hui, sans autre précision. Vous voulez lui poser d'autres questions, mais il s'éloigne et, le dos appuyé au mur, regarde un autre client se présenter au comptoir de prescription.

Comme M. Jones ne semble pas certain de ce qu'il faut faire avec ses prises de loxapine, vous décidez de téléphoner à son médecin pour en savoir plus. Son médecin vous indique la marche à suivre exacte pour réduire progressivement les doses de loxapine et de benztropine, ainsi que le réglage posologique de la rispéridone.

Les antipsychotiques de deuxième génération dans le traitement de la schizophrénie

Tous les documents sont protégés par des droits d'auteurs ©2009 MediResource Inc.

La rispéridone a été prescrite à M. Jones pour réduire quels symptômes? Est-il possible que le patient présente certains de ces symptômes?

La schizophrénie est caractérisée par un mélange de symptômes positifs, négatifs et cognitifs². Les symptômes positifs font intervenir des comportements bizarres, différents ou inappropriés; les hallucinations et les idées délirantes figurent souvent parmi ces symptômes²³. Les idées délirantes sont des idées fausses dont le sujet est fermement convaincu, qui résultent d'une distorsion ou d'une exagération du raisonnement ou d'une interprétation fautive des perceptions ou des expériences²⁴. Parmi les exemples de délires, mentionnons la croyance que la personne est suivie ou surveillée, et que les commentaires entendus à la radio ou à la télévision lui sont personnellement adressés²⁴. Les hallucinations sont des distorsions ou des exagérations des perceptions par n'importe lequel des sens. Ainsi, les patients peuvent entendre des voix, sentir une odeur, voir ou percevoir quelque chose qui n'existe pas en réalité. Les hallucinations auditives sont les plus courantes, où les patients entendent des voix distinctes de leur propre pensée²⁴. Les hallucinations visuelles sont également fréquentes.

Les symptômes négatifs se manifestent sous forme d'une personnalité émoussée, d'une diminution de la socialisation et des expressions émotionnelles. L'affect aplati constitue un symptôme négatif commun et se caractérise par la réduction de l'étendue et de l'intensité des expressions émotionnelles, par la voix, le contact visuel, l'expression du visage ou le langage corporel²⁴. L'alogie est la pauvreté du discours. Chez beaucoup de patients atteints de ce symptôme, on observe une diminution de la facilité verbale et une pauvreté du contenu des messages²⁴. L'alogie se manifeste souvent par des réponses vides aux questions. L'avolition est un autre symptôme négatif courant de la schizophrénie, caractérisée par le manque d'énergie et d'intérêt pour commencer et persister

dans des tâches dirigées vers un but précis²⁴.

Les patients schizophréniques affichent un éventail étendu de troubles cognitifs. Ainsi, on observe un déficit intellectuel généralisé dans ce groupe de patients². Beaucoup d'entre eux éprouvent de la difficulté avec les fonctions exécutives, la mémoire, la rapidité psychomotrice, l'attention et la cognition².

Les symptômes de la schizophrénie varient en termes de gravité d'un patient à l'autre et durant l'évolution de la maladie². Le tableau 1 présente certains des symptômes courants de la schizophrénie.

Pendant la conversation, M. Jones fait très peu de contact visuel, voire aucun. Il ne donne que de brèves réponses à vos questions. Il semble négliger son apparence et mal à l'aise avec les personnes de son entourage. Le fait qu'il garde la distance avec les autres personnes serait un signe de méfiance et peut-être de paranoïa. M. Jones affiche donc certains symptômes négatifs et positifs de la schizophrénie. Parmi ses symptômes négatifs, on peut mentionner le manque de contact visuel, la pauvreté de la parole et, peut-être, le retrait social. S'il a peur de se faire attaquer et doit surveiller les gens, il présente probablement le symptôme positif de paranoïa.

La rispéridone (et les autres ADG) peuvent atténuer ou éliminer les symptômes positifs, comme les hallucinations et les idées délirantes, et pourraient aussi améliorer les symptômes négatifs de M. Jones. Certaines données indiquent que les deux groupes d'antipsychotiques peuvent soulager les symptômes négatifs dans une certaine mesure. Cependant, l'amélioration n'est pas uniforme à toutes les doses d'ADG¹. L'un des avantages clés des ADG est l'amélioration des troubles cognitifs. Les ADG sont plus efficaces que les APG à réduire le dysfonctionnement verbal, les troubles de l'attention et de la mémoire déclarative, ainsi qu'à améliorer la performance motrice fine²⁷. Lors d'un essai de la rispéridone, formulation orale et

Tableau 1. Symptômes positifs, négatifs et cognitifs de la schizophrénie^{25,26}

Symptômes positifs	Symptômes négatifs	Symptômes cognitifs
<ul style="list-style-type: none">• hostilité• excitation• hallucinations• idées délirantes• méfiance• idées de grandeur• désorganisation	<ul style="list-style-type: none">• repliement affectif• non-coopération• absence d'émotion• manque d'énergie• affect abrasé• pauvreté de la pensée• retrait social• manque de spontanéité• pauvreté de la pensée abstraite	<ul style="list-style-type: none">• pensée désorganisée• ralentissement de la pensée• difficulté de compréhension• faible concentration• affaiblissement de la mémoire• difficulté à exprimer ses pensées• diminution de la facilité verbale

formulation à action prolongée, le médicament a été associé à une amélioration du traitement de l'information, de l'attention, de l'apprentissage verbal et visuel, de la mémoire et de la capacité de résolution des problèmes²⁸. Ce rétablissement des fonctions cognitives entraînerait une amélioration des aptitudes sociales et augmenterait les chances du sujet à se trouver un emploi²⁷.

Le changement de traitement chez M. Jones, soit le passage de la loxapine (80 mg/jour) à la rispéridone, comporte-t-il des problèmes potentiels? Que devrait-il faire quant à la benzotropine?

Le changement de traitement antipsychotique peut être compliqué et expose le patient aux risques d'effets indésirables et d'exacerbation des symptômes²⁹. En général, le changement de traitement est motivé par un manque d'efficacité ou la présence d'effets indésirables. Le manque d'efficacité peut résulter d'une posologie inadéquate, d'une tolérance aux effets du médicament et de la variabilité des réponses des patients²⁹. Dans bien des cas, la non-adhésion du patient à son traitement explique aussi le manque d'efficacité. Le changement d'antipsychotique en raison d'effets indésirables peut présenter un défi pour le clinicien : chaque patient ayant une réponse unique aux différents traitements, le changement pourrait ne pas produire l'effet souhaité. Le tableau 2 présente les indications pour le changement d'antipsychotique.

Le changement d'antipsychotique est contre-indiqué dans plusieurs situations, notamment quand le patient se remet d'un épisode psychotique récent et quand le médicament actuel permet un bon rétablissement d'un épisode psychotique,

Tableau 2. Indications pour un changement d'antipsychotique³⁰

- intolérance du traitement actuel
- obtention d'une rémission partielle seulement
- maladie réfractaire au traitement
- rechute
- demande de la part du patient
- présence de troubles psychiatriques coexistants
- présence d'affections physiques coexistantes

Tableau 3. Avantages et désavantages des différentes méthodes de substitution d'antipsychotique²⁹

Méthode	Avantages	Désavantages
Substitution brusque	<ul style="list-style-type: none"> • moins de risque d'erreur • rapide • appropriée pour les formulations dépôt 	<ul style="list-style-type: none"> • risque plus élevé de poussée symptomatique et de symptômes de sevrage • le patient pourrait nécessiter une surveillance • méthode non recommandée chez les patients sous clozapine (plus grand risque de convulsions)
Substitution graduelle	<ul style="list-style-type: none"> • pourrait atténuer les symptômes extrapyramidaux 	<ul style="list-style-type: none"> • possibilité d'une dose sous-thérapeutique si le réglage se fait trop rapidement
Croisement des posologies	<ul style="list-style-type: none"> • stratégie la plus efficace pour prévenir les rechutes • convient aux patients récemment stabilisés 	<ul style="list-style-type: none"> • plus grande possibilité de polypharmacie continue • plus grand risque d'effets indésirables médicamenteux

sauf lorsque l'état du patient est stable depuis 3 à 6 mois²⁹. Les cliniciens doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prescrivent un changement d'antipsychotique à des patients qui refusent la substitution, qui font un abus d'alcool ou de drogues, qui pourraient être un danger pour eux-mêmes ou pour les autres, qui sont en train de vivre des changements importants, car ces patients sont particulièrement à risque si leurs symptômes s'accroissent³⁰.

Le changement d'antipsychotique peut s'effectuer selon trois méthodes²⁹ :

- substitution brusque – arrêt brusque du traitement actuel avec introduction brusque d'un nouveau traitement à la dose thérapeutique habituelle
- substitution graduelle – diminution graduelle de la dose du médicament actuel, avec réglage à la hausse de la dose du nouveau médicament
- croisement des posologies – introduction brusque du nouveau médicament tout en maintenant le médicament actuel, dont la dose sera ensuite réglée à la baisse

En matière de substitution d'antipsychotique, il n'y a pas de méthode universelle. En s'appuyant sur des recommandations, les cliniciens peu-

vent préférer une méthode à une autre dans des situations bien définies. La substitution brusque comporte moins de risque d'erreur mais le patient s'expose davantage à une poussée de symptômes psychotiques²⁹. De plus, les patients qui interrompent brusquement leurs prises d'un APG courent un risque accru de rebond cholinergique (nausée, agitation, insomnie, anxiété, confusion, sueur froide, douleur musculaire et diaphorèse)³⁰. Le croisement des posologies serait la démarche préférée chez les patients externes bien qu'il puisse s'accompagner d'un plus grand risque d'effets indésirables²⁹. Vous trouverez au tableau 3 les avantages et les désavantages de chaque méthode de substitution.

Il est préférable de réduire graduellement la dose de loxapine et d'introduire la rispéridone parallèlement, car la loxapine a des propriétés anticholinergiques alors que la rispéridone en est dépourvue³¹. L'interruption soudaine d'un traitement anticholinergique peut provoquer un rebond des symptômes cholinergiques. Si les symptômes de sevrage ne sont pas dangereux, ils peuvent être très désagréables pour le patient. On peut facilement les éviter en diminuant la dose de loxapine d'environ 25 % tous les 3 ou 4 jours. Il serait aussi préférable de maintenir la benzotropine jusqu'à ce que la substitution par la rispéridone soit accomplie, car la loxapine a une demi-vie assez longue et la benzotropine pourrait soulager les effets extrapyramidaux résiduels causés par la loxapine. Ensuite, on peut réduire la dose de benzotropine à 1 mg, bid, pendant 4 jours, avant de mettre fin au traitement.

Quels conseils donneriez-vous à M. Jones au sujet des effets indésirables potentiels de la rispéridone?

Le patient étant peu ouvert aux interactions, il y aura lieu de lui fournir de l'information écrite pour appuyer vos conseils.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors d'un traitement par la rispéridone sont l'insomnie, l'agitation, l'anxiété et les maux de tête³². Comme il y a un risque d'hypotension orthostatique au début du traitement, le patient doit être informé de se lever lentement à partir de la position assise ou couchée. Il est important de l'informer que les étourdissements devraient normalement disparaître avec la poursuite du traitement; autrement, il doit le signaler à son médecin.

Les symptômes extrapyramidaux comme la rigidité, l'akinésie, la bradykinésie, les tremblements et la dystonie sont peu fréquents. À faible dose, leur fréquence est comparable à celle qu'on observe avec un placebo³³. Le risque de symptômes extrapyramidaux augmente quand la dose excède 4 mg/jour. Les patients gériatriques y sont

beaucoup plus sensibles. Cette faible incidence de symptômes extrapyramidaux est directement liée à la faible affinité des ADG pour les récepteurs de la dopamine. Dans la pratique clinique, la rispéridone est l'ADG présentant le plus haut taux d'effets extrapyramidaux.

Un autre problème potentiel associé à la rispéridone est la dysfonction sexuelle et une hausse des taux de prolactine chez les patients des deux sexes¹. L'hyperprolactinémie peut entraîner une aménorrhée, un engorgement mammaire et une galactorrhée chez les femmes, et une augmentation du volume des seins ainsi que des éjaculations rétrogrades (éjaculations dans la vessie) chez les hommes qui prennent la rispéridone pendant une période prolongée¹. Ces effets résultent d'un blocage de la dopamine au niveau de la transmission tubéro-infundibulaire. Or la dopamine inhibe la libération de la prolactine par l'hypophyse.

Comment la palipéridone se compare-t-elle avec la rispéridone?

La palipéridone est l'un des plus récents ADG au Canada. La palipéridone est un dérivé et le principal métabolite actif de la rispéridone³⁴. La pharmacodynamique de la palipéridone est presque identique à celle de la rispéridone, puisqu'elles ont des propriétés antagonistes similaires au niveau des récepteurs et qu'une grande partie de la dose de rispéridone est convertie en palipéridone (c'est-à-dire que le principal effet pharmacologique de la rispéridone se produit après sa conversion en palipéridone)³⁴. La palipéridone offre une efficacité semblable à celle des autres ADG et, tout comme la rispéridone, entraîne des effets indésirables comme l'hyperprolactinémie et la dysfonction sexuelle³⁵.

Quelle autre information pourrait être pertinente pour le client?

Le manque d'adhésion au traitement antipsychotique est très fréquent chez les patients schizophréniques. On estime que le taux de non-adhésion se situe entre 20 % et 89 % dans cette population, avec une moyenne d'environ 50 %³⁶. Le risque de rechute est 3,7 fois plus élevé chez les patients qui n'adhèrent pas à leur traitement par comparaison à ceux qui suivent strictement les directives thérapeutiques³⁶. Le coût de la non-adhésion est important, compte tenu d'une relation directe entre l'adhésion et le fardeau économique de la schizophrénie³⁷. Les patients qui ne se conforment pas au traitement risquent davantage de se faire hospitaliser, pour une psychose ou toute autre raison³⁸.

Plusieurs facteurs peuvent mener à la non-adhésion et il est crucial que les pharmaciens soulignent à leurs patients la nécessité de continuer à prendre leurs médicaments. Un grand nombre de patients

ne croient pas qu'ils sont atteints d'une maladie mentale et ne remarquent aucune amélioration des symptômes, même lorsque cela est évident pour leurs aidants et les membres de leur famille. Parfois, ils s'aperçoivent de la résolution de leurs symptômes et pensent qu'il n'est plus nécessaire de prendre des médicaments. D'autres facteurs peuvent contribuer à la non-adhésion, dont voici les principaux^{39,40,36} :

- les effets indésirables
- l'influence exercée par les pairs ou les membres de la famille
- la stigmatisation associée à la maladie mentale
- la toxicomanie coexistante
- une relation patient/clinicien médiocre
- la gravité de la maladie et l'agitation marquée
- le fait de recevoir un récent congé de l'hôpital
- les patients plus jeunes

Beaucoup d'ADG sont offerts sous forme de comprimés à dissolution orale (olanzapine, rispéridone) ou de formulations à libération prolongée (quétiapine). Ces présentations spéciales simplifient le processus d'administration, facilitent l'ingestion du médicament pour ceux qui ont de la difficulté à avaler, ou permettent la prise unique quotidienne, favorisant ainsi l'adhésion des patients à leur traitement.

Pour aider son patient, le pharmacien peut lui demander ce qu'il pense de son médicament et, en fonction des commentaires reçus, il pourra clarifier certains aspects du traitement. Si le patient admet que son traitement est efficace mais que les effets indésirables posent un problème, le pharmacien peut expliquer que l'ajustement de la dose est possible et que certains effets indésirables peuvent s'estomper après quelques semaines de traitement. Dans certains cas, le patient peut accepter plus volontiers son traitement si on lui explique que la maladie mentale ne diffère pas tellement des autres maladies, sauf que le problème se situe dans le cerveau et non dans un autre organe comme le cœur. Évidemment, une telle conversation exige que le patient face confiance au pharmacien et qu'il se sente à l'aise pour aborder ces questions. Cela peut prendre du temps pour établir une relation avec votre patient, processus qui exige des efforts de la part du pharmacien ainsi qu'un intérêt réel pour son cas.

En traitant le cas de M. Jones, vous vous souvenez que la rispéridone est offert en formulation injectable. Quel type de patients pourra bénéficier de cette formulation?

Les formulations dépôt à action prolongée offrent une option aux patients qui n'adhèrent pas à leur

traitement antipsychotique. Les APG sont offerts en formulations dépôt à action prolongée depuis un certain temps déjà, mais la rispéridone à action prolongée est le premier ADG commercialisé en formulation dépôt au Canada.

La rispéridone injectable à action prolongée contient des microsphères qui se décomposent lentement pour libérer la rispéridone à un taux constant⁴¹. Cette formulation est administrée par injection intramusculaire, une fois toutes les 2 semaines⁴⁰. On doit prévoir une période latente de 2 à 3 semaines durant laquelle les concentrations de rispéridone s'élèveront lentement pour atteindre le niveau thérapeutique, la concentration maximale étant obtenue après 5 à 6 semaines⁴¹. Par conséquent, les patients auront besoin d'un ADG par voie orale pendant les 3 premières semaines du traitement et les réglages posologiques ne devraient pas s'effectuer à des intervalles de moins de 4 semaines⁴⁰.

L'innocuité de ce produit est déjà établie, et les patients qui passent à la rispéridone à action prolongée en remplacement d'autres antipsychotiques oraux ou à action prolongée ne semblent pas courir un plus grand risque d'effets indésirables par comparaison au placebo⁴³. La rispéridone à action prolongée fournit aux cliniciens et aux patients un outil qui favorise l'adhésion, car certains patients préféreront recevoir une injection toutes les 2 semaines que de prendre un comprimé tous les jours⁴¹. Pour certains patients, cette formulation devrait aider à réduire le risque d'hospitalisation et le coût des soins de manière comparable à d'autres APG et ADG en formulations injectables⁴⁴.

Après environ 5 mois de traitement par la rispéridone, M. Jones revient vous voir à la pharmacie avec une nouvelle ordonnance. Il s'est fait prescrire l'olanzapine à 10 mg, à prendre au coucher pendant 2 semaines. Il vous dit qu'il ne prend plus la rispéridone et que son psychiatre veut qu'il essaye l'olanzapine. Cette fois-ci, il fait des contacts visuels et il semble plus ouvert à la conversation. Quelle information communiqueriez-vous à M. Jones au moment de lui remettre son nouveau médicament?

Lors d'un changement d'antipsychotique, il est important de renseigner les patients sur les différences entre les deux traitements. L'olanzapine, comme la rispéridone, entraîne rarement des symptômes extrapyramidaux mais, à la différence de la rispéridone, elle n'aura probablement pas d'effet sur les taux de prolactine et la fonction sexuelle¹. Comme l'olanzapine comporte un risque modéré d'effets anticholinergiques indésirables, le patient doit être informé sur la possibilité d'avoir une constipation, une sécheresse buccale ou encore

une vision floue et une rétention urinaire¹. Il pourrait ressentir une certaine somnolence au début du traitement, mais l'effet diminuera avec le temps. Il doit aussi savoir que son appétit pourrait augmenter et qu'il mangerait peut-être plus qu'à son habitude. Comme il risque de prendre du poids, on devrait l'encourager à faire de l'exercice régulièrement si cela ne fait pas déjà partie de ses habitudes. L'augmentation de l'appétit est probablement liée aux propriétés antihistaminiques et antisérotoninergiques de l'olanzapine. Vous devriez lui expliquer que ces effets indésirables ne se manifestent pas nécessairement chez tous les patients, mais certains y sont plus sensibles que d'autres.

Au cours des 5 mois suivants, vous remarquez une prise de poids constante chez le patient. M. Jones vous rapporte que son appétit a augmenté de façon marquée et qu'il a pris 6 kg depuis le passage à l'olanzapine. Il vous informe que le médecin envisage de lui prescrire un médicament pour abaisser sa glycémie. Quelles sont les conséquences à long terme de la prise de poids et de la hausse de la glycémie, et ces effets sont-ils fréquemment observés avec tous les ADG?

Certains ADG ont été associés à une prise pondérale substantielle ainsi qu'à un risque accru de dyslipidémie et de diabète sucré de type 2⁴⁵. On appelle « syndrome métabolique » le groupe de maladies incluant l'obésité, le diabète (insulinorésistance), l'hyperlipidémie et l'hypertension. Ce syndrome augmente le risque de maladie cardiovasculaire du patient.

Il a été observé que certains ADG entraînent une prise pondérale notable au cours de la première année de traitement. Les données à long terme confirment que le gain pondéral associé à l'olanzapine durant la première année de traitement est parmi les plus importants⁴⁶. À la dose habituelle de 15 mg/jour, l'olanzapine peut causer une prise de poids excédant 10 kg dans la première année⁴⁶. La rispéridone, la palipéridone et la quétiapine sont associées à des gains pondéraux plus faibles, de l'ordre de 2 à 3 kg la première année⁴⁶. Avec la ziprasidone, la prise de poids est d'environ 1 kg la première année⁴⁶.

S'il est vrai que les ADG font prendre du poids aux patients schizophréniques, ils ne semblent pas être le seul mécanisme intervenant chez ce groupe de patients. En effet, l'obésité était déjà signalée avant la mise au point des antipsychotiques, et la prévalence supérieure à la normale de l'obésité chez les patients atteints de schizophrénie ne recevant pas de traitement laisse croire que des facteurs autres que les antipsychotiques jouent un rôle dans les gains pondéraux⁴⁷. Rappelons que les patients aux prises avec cette maladie ont tendance à faire

Tableau 4. ADG et anomalies métaboliques⁵²

Médicament	Prise de poids	Risque de diabète	Détérioration du bilan lipidique
clozapine	+++	+	+
olanzapine	+++	+	+
rispéridone	++	D	D
quétiapine	++	D	D
ziprasidone	–	–	–

+ = augmentation; D = résultats discordants; – = peu d'effet ou aucun

des choix alimentaires nuisibles pour la santé et d'avoir un mode de vie plus sédentaire que la moyenne des gens⁴⁷.

Le système MedWatch Drug Surveillance de la FDA a reçu plusieurs rapports signalant une hyperglycémie, et même la survenue d'une acidose métabolique ou d'une acidocétose avec décès subséquent dans certains cas, mettant en cause la clozapine et l'olanzapine^{48,49}. Des rapports similaires ont été reçus pour la rispéridone et la quétiapine; cependant, l'incidence d'hyperglycémie et d'obésité est plus faible dans le cas de la rispéridone et de la quétiapine comparativement à la clozapine et à l'olanzapine^{50,51}.

Parmi les risques à long terme associés à l'hyperglycémie et au diabète de type 2, figurent les maladies microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie diabétique) et les maladies macrovasculaires (maladie coronarienne, maladie vasculaire cérébrale et maladie vasculaire périphérique). Selon un rapport de consensus de l'American Diabetes Association, de tous les ADG, la clozapine et l'olanzapine sont associées au plus grand potentiel de gain pondéral accompagné d'un risque accru de diabète de type 2 et de dyslipidémie⁵² (voir tableau 4 qui présente les risques comparatifs des ADG pour les anomalies métaboliques).

Quelles lignes directrices doit-on suivre pour la surveillance des anomalies métaboliques associées aux ADG?

Le rapport de consensus de l'American Diabetes Association recommande d'envisager un changement d'ADG si le gain pondéral est $\geq 5\%$ du poids initial du patient à n'importe quel moment durant le traitement⁵². Le tableau 5 présente les recommandations de l'ADA quant à la surveillance et au suivi des patients⁵². Il s'agit de mesurer les paramètres suivants au début du traitement et d'en assurer le suivi par la suite : poids, tour de taille, tension artérielle (TA), glycémie à jeun (GJ) et taux lipidiques

Tableau 5. Protocole de surveillance des paramètres métaboliques chez les patients prenant un ADG⁵²

Paramètre	Début du traitement	4 sem.	8 sem.	12 sem.	Tous les 3 mois	Annuellement	Tous les 5 ans
Antécédents personnels et familiaux	X						
Poids (IMC)	X	X	X	X	X		
Tour de taille	X					X	
GJ	X			X		X	
Taux lipidiques à jeun	X			X			X
TA	X			X		X	

Les intervalles entre les mesures sont indiqués à titre de suggestions seulement et le clinicien peut décider de vérifier certains paramètres plus fréquemment si un changement se produit dans l'état du patient (p. ex., diabète, prise de poids)

à jeun. Il est recommandé de consigner également les tendances du patient relatives aux changements pondéraux (s'il y a lieu).

Y a-t-il un autre ADG qu'on pourrait prescrire à ce patient, étant donné sa prise de poids et l'élévation de sa glycémie?

On a observé que le passage de l'olanzapine ou de la rispéridone à la ziprasidone donnait lieu à des réductions statistiquement significatives du poids corporel en 6 semaines⁵³. En outre, les effets sur le poids et la lipémie à jeun ont fait l'objet d'une étude de 58 semaines qui portait sur la substitution de l'olanzapine, de la rispéridone ou d'un APG par la ziprasidone⁵⁴. L'étude a permis d'observer des améliorations soutenues et cliniquement significatives du poids, de l'IMC et des lipides plasmatiques chez les patients qui passaient de la rispéridone ou de l'olanzapine à la ziprasidone. Des pertes de poids similaires se sont produites dans l'étude CATIE 1, après le passage à la ziprasidone¹⁶.

La ziprasidone est généralement bien tolérée, les effets indésirables les plus souvent signalés comprenant la somnolence, la nausée et l'infection des voies respiratoires⁵⁵. Des symptômes extrapyramidaux ont été observés chez les patients, mais leur incidence globale dans tous les essais sur la schizophrénie était < 5 %⁵⁵. Des rapports ont signalé des cas de prolongation de l'intervalle QT, temps nécessaire à la repolarisation du cœur. Nous savons que les APG pimozide et thioridazine prolongent tous les deux l'intervalle QT et des cas de mort subite ont déjà été signalés²⁶. La ziprasidone, bien qu'elle puisse prolonger l'intervalle QT,

n'a pas été associée à des cas d'arythmie ni de mort subite¹.

Si M. Jones s'était fait prescrire la quétiapine, l'information que vous lui fourniriez serait-elle différente que pour l'olanzapine? Comment établit-on la posologie de la quétiapine?

La dose maximale de la quétiapine se situe entre 800 mg et 1000 mg par jour. Le traitement commence généralement à la dose de 50 mg, 2 fois par jour. Les doses doivent être augmentées en fonction de la tolérance du patient pour les effets indésirables, notamment la sédation, la tachycardie et l'hypotension orthostatique⁵⁶. En général, il est recommandé d'augmenter la dose par palier de 25 à 50 mg, bid, à des intervalles d'au moins 2 jours pour atteindre la dose cible de 300 mg/jour⁵⁶. La quétiapine comporte un faible risque d'effets extrapyramidaux, d'effets anticholinergiques et d'augmentation de la prolactine¹. Elle s'accompagne aussi d'un plus faible risque de gain pondéral comparativement à l'olanzapine⁵².

Profil d'affinités des différents ADG

Bien que tous les ADG aient démontré leur efficacité, ces médicaments se distinguent les uns des autres par leur profil d'affinités. La plupart des effets indésirables de ces médicaments peuvent être retracés directement aux récepteurs avec lesquels ils interagissent. Les tableaux 6 et 7 renseignent sur les affinités des ADG commercialisés au Canada, ainsi que les effets positifs et négatifs de chaque affinité.

Tableau 6. Effets positifs et négatifs résultant des affinités des ADG⁵⁸

Récepteur	Effets thérapeutiques	Effets indésirables	Interactions
Blocage des récepteurs D ₂	Effet antipsychotique (découlant du blocage des récepteurs de la dopamine dans la région méso-limbique)	<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes extrapyramidaux (découlant du blocage des récepteurs de la dopamine dans la voie nigro-striée) • Changements endocriens (le blocage des récepteurs de la dopamine dans la voie tubéro-infundibulaire accroît la libération de prolactine) • Dysfonction sexuelle 	
Blocage des récepteurs 5-HT ₂	<ul style="list-style-type: none"> • Effet antipsychotique (pourrait atténuer les symptômes négatifs) • Modulation des effets résultant du blocage des récepteurs D₂ (réduit les symptômes extrapyramidaux) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prise de poids • Somnolence • Changements de la libido 	
Récepteurs muscariniques (M ₁)	Effet antiparkinsonien	Effets anticholinergiques (sécheresse buccale, vision floue, tachycardie sinusale, troubles de l'éjaculation; à fortes doses chez les adultes et à doses normales chez les sujets âgés : dysfonctionnement de la mémoire)	Potentialisation des médicaments doués de propriétés anticholinergiques
Blocage des récepteurs H ₁	Effet antiémétique	<ul style="list-style-type: none"> • Sédation, somnolence • Prise de poids 	Potentialisation d'autres médicaments agissant sur le SNC
Blocage des récepteurs α ₁	Pourrait atténuer les symptômes négatifs	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotension orthostatique, étourdissements • Tachycardie réflexe • Sédation 	Potentialisation des antihypertenseurs bloquant les récepteurs α ₁ (p. ex., prazosine)
Blocage des récepteurs α ₂	Pourrait atténuer les symptômes négatifs	Dysfonction sexuelle	Antagonisme des antihypertenseurs stimulant les récepteurs α ₂ (p. ex., clonidine, méthyl dopa)

Tableau 7. Affinité relative des ADG pour les neurotransmetteurs, à des doses thérapeutiques^{57,34}

Récepteur	Clozapine	Risperidone	Palipéridone	Olanzapine	Quétiapine	Ziprasidone
D ₁	+	+	+	++	-	+
D ₂	+	+++	+++	++	+	+++
5HT _{1A}	-	-	-	-	-	+++
5HT _{2A}	+++	++++	++++	+++	++	++++
α ₂	+	++	++	+	-	-
H ₁	+++	-	-	+++	++	-
M ₁	++++	-	-	+++	++	-

Légende : - = faible; + = modéré; ++ = bon; +++ = fort; ++++ = fort, selon méta-analyse

2.4 Case n° 2: M^{me} Gibbon

Votre pharmacie fournit des médicaments à un foyer pour patients psychiatriques, et vous effectuez des visites mensuelles au foyer. Durant la visite de ce mois, vous avez l'occasion de discuter avec le nouveau psychiatre, D^r Ferguson. Il vous informe que l'une des patients, M^{me} Gibbon, vient d'avoir un épisode de psychose malgré un traitement par la rispéridone aux doses de 6 mg/jour. D'après le médecin, la patiente semble entendre davantage de voix, lui disant qu'un dispositif a été implanté dans son cerveau pour permettre à des étrangers de la contrôler. Elle a très peur maintenant et refuse toute nourriture, car elle craint de se faire empoisonner. Le médecin veut connaître les antécédents thérapeutiques de M^{me} Gibbon, dont il changera probablement le traitement. Il veut s'assurer qu'il ne lui prescrit pas un médicament qu'elle avait déjà pris.

Votre dossier indique qu'elle a 33 ans et qu'elle prenait l'olanzapine à raison de 20 mg/jour pendant 2 ans. Ce traitement a été remplacé par la rispéridone il y a 8 mois. Elle a aussi essayé plusieurs antipsychotiques typiques, dont l'halopéridol, la perphénazine et le flupenthixol. Grâce à vos visites mensuelles, vous savez qu'elle est sensible aux effets extrapyramidaux et qu'elle a fait des réactions dystoniques à l'halopéridol.

À la lumière des renseignements que vous avez fournis, D^r Ferguson décide de prescrire la clozapine à sa patiente.

Quelle démarche doit-on suivre pour décider quel antipsychotique essayer?

Il est important de connaître les traitements antérieurs du patient lorsqu'on choisit le prochain médicament à essayer. Tous les ADG sont efficaces contre les symptômes positifs, leurs principales différences étant les types d'effets indésirables. La clozapine s'est révélée efficace contre les symptômes réfractaires. La préférence du patient ou celle du clinicien est un autre facteur qui intervient dans la sélection. Il existe plusieurs algorithmes pour le traitement de la schizophrénie; les étapes du Texas Medication Algorithm sont présentées dans la figure 1⁵⁹⁻⁶¹. Le tableau 8 indique les posologies recommandées au Canada pour les ADG.

Comment mettez-vous en route le traitement par la clozapine, et quelle information D^r Ferguson doit-il connaître avant d'amorcer la clozapine?

L'emploi de la clozapine est réservé aux patients qui n'ont pas répondu à au moins 2 autres antipsychotiques ou qui ne peuvent les tolérer. Dans de l'étude CATIE phase 2, le traitement par la clozapine s'est révélé plus efficace chez les patients n'ayant pas répondu aux autres traitements antipsychotiques²⁰.

Tous les patients prenant la clozapine doivent être inscrits dans une base de données nationale,

cela permettant de s'assurer que ceux qui ont déjà subi une agranulocytose associée à la clozapine ne se feront plus prescrire ce médicament. Au Canada, le système RASC est le seul distributeur de la clozapine. Cette dernière cause une agranulocytose chez 0,5 à 1 % des sujets¹. Le risque est le plus élevé durant les 6 premiers mois, et le patient doit se soumettre à des analyses sanguines toutes les semaines pour surveiller le nombre de globules blancs et de neutrophiles¹. Après 6 mois, les analyses sanguines doivent s'effectuer toutes les 2 semaines¹. La clozapine augmente aussi le risque de crises épileptiques, réactions survenues chez quelque 2 % des patients sous clozapine. L'effet est lié à la dose, à savoir que les fortes doses s'accompagnent plus fréquemment de crises convulsives¹.

Comment doit-on surveiller la patiente à mesure que les doses augmentent?

La clozapine comporte un haut risque de sédation, d'effets anticholinergiques indésirables, d'hypotension orthostatique et de tachycardie¹. On doit donc surveiller M^{me} Gibbon pour la sédation et les étourdissements à mesure que les doses augmentent. Si elle se plaint d'étourdissements quand elle sort du lit ou se lève d'une position assise, sa tension artérielle doit être mesurée. De plus, il y aura lieu de surveiller les symptômes anticholinergiques comme la vision floue, la constipation et la rétention urinaire.

La clozapine peut aussi entraîner une hausse significative de la glycémie, des triglycérides, du cholestérol et du poids. On encourage les cliniciens à suivre les recommandations de l'American Diabetes Association (tableau 5) pour le suivi.

La concentration plasmatique de clozapine serait-elle une information utile?

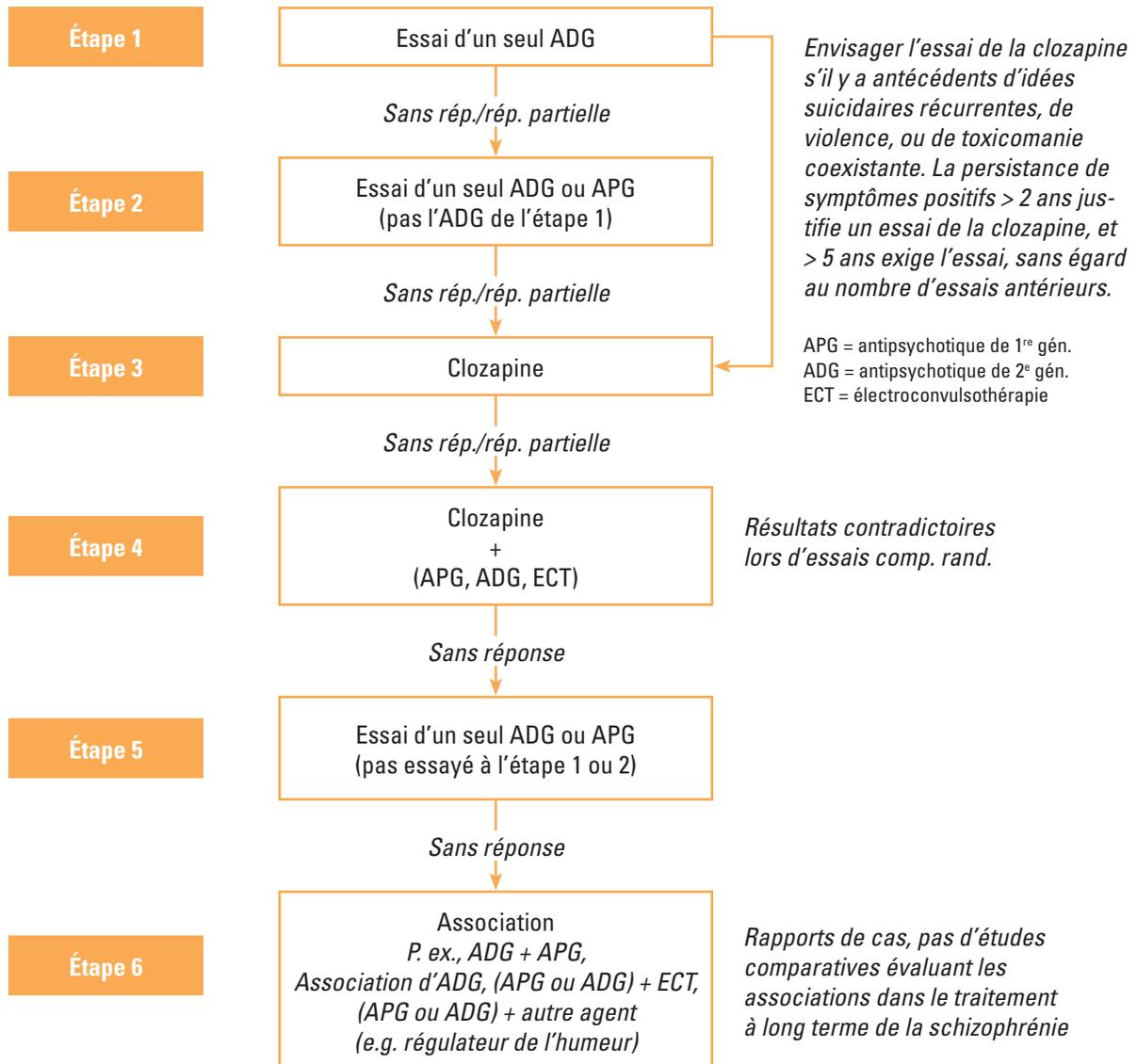
La mesure systématique des concentrations plasmatiques n'est pas nécessaire, mais il est utile de connaître le taux plasmatique du médicament pour deux raisons : premièrement, l'information révèle si la patiente adhère à son traitement par la clozapine et, deuxièmement, il existe une concentration seuil d'environ 1000 nmol/L (350 ng/mL)⁶³. Un grand pourcentage de patients répond au traitement à des concentrations de clozapine supérieures à ce seuil. Si la patiente n'a pas atteint cette concentration, son médecin devrait augmenter la dose afin d'obtenir des concentrations supérieures à ce seuil. Il en résulterait de plus grandes améliorations cliniques et il ne serait peut-être pas nécessaire d'augmenter la dose des autres agents. Certains patients éprouvent des effets secondaires intolérables ou des crises épileptiques à des concentrations plus faibles que d'autres, et la surveillance des taux pour déceler une toxicité n'est pas une méthode très fiable.

Les antipsychotiques de deuxième génération dans le traitement de la schizophrénie

Tous les documents sont protégés par des droits d'auteurs ©2009 MediResource Inc.

Figure 1. Algorithme de traitement de la schizophrénie⁶¹

Le choix d'un antipsychotique (AP) devrait se fonder sur les caractéristiques cliniques du patient ainsi que l'efficacité et le profil d'effets indésirables du médicament. On peut sauter n'importe quelle étape, selon le tableau clinique ou les échecs précédents, et le retour à une étape antérieure serait aussi justifié si les antécédents du patient révèlent une réponse antérieure..



Remarque:

Si le patient n'adhère pas adéquatement à son traitement, le clinicien devrait évaluer la situation et envisager une formulation antipsychotique à action prolongée, comme la rispéridone en microsphères, le décanoate d'halopéridol, ou le décanoate de fluphénazine. Les cas réfractaires au traitement doivent faire l'objet d'une évaluation permettant de ré-examiner le diagnostic et de déterminer la présence de toxicomanie, de problèmes d'adhésion et de stress psychosocial. La thérapie cognitivo-comportementale ou un soutien psychosocial sont à envisager.

Tableau 8. Posologies des antipsychotiques de deuxième génération^{34,62}

Médicament	Dose				Fréquence posologique
	Dose initiale	Réglage	Dose usuelle	Maximum	
clozapine	12,5–25 mg/jour	Augmenter de 12,5–25 mg le deuxième jour, et ensuite de 25–50 mg/jour selon la tolérance du patient. Dans le cas d'une ré-instauration du traitement chez des patients ayant eu même un bref intervalle de retrait de la clozapine, c'est-à-dire au moins 2 jours de retrait depuis la dernière dose, il est recommandé de recommencer à raison de 12,5 mg une ou deux fois par jour.	300–600 mg/jour	900 mg/jour	Divisée en 1–3 doses quotidiennes
olanzapine	5–10 mg/jour	Augmenter de 2,5–5 mg tous les 3 à 4 jours.	10–20 mg/jour	20 mg/jour (monographie); des doses atteignant 40 mg/jour sont parfois utilisées en pratique clinique.	Une fois par jour. Les fortes doses peuvent être prises en schéma biquotidien.
risperidone	0,5–1 mg/jour	0,5–1 mg tous les 3 à 4 jours	2–6 mg/jour	8 mg/jour	Une fois par jour, de préférence au coucher
risperidone injection intramusculaire à action prolongée	25 mg IM toutes les 2 semaines (poursuivre le traitement antipsychotique actuel pendant les 3 premières semaines, à titre d'appoint)	Selon la réponse, augmenter de 12,5–25 mg toutes les 4–8 semaines.	25–37,5 mg IM toutes les 2 semaines	50 mg IM toutes les 2 semaines	
paliperidone	6 mg/jour (certains patients n'auront besoin que de 3 mg/jour)	Le réglage n'est peut-être pas nécessaire car la dose cible est de 6 mg pour la plupart des patients. Les cliniciens peuvent augmenter par palier de 3 mg/jour à des intervalles > 5 jours s'ils croient que cela est justifié.	6 mg/jour	12 mg/jour	Une fois par jour, de préférence le matin
quetiapine comprimés ordinaires	25 mg deux fois par jour	Augmenter de 25–50 mg deux fois par jour jusqu'à l'atteinte de 300 mg/jour.	300 mg/jour		Des doses atteignant 1200 mg/jour sont déjà utilisées en pratique clinique.
quetiapine comprimés à libération prolongée	300 mg/jour	600 mg jour 2. Après le jour 2, porter à 800 mg/jour.	600 mg/jour	800 mg/jour (monographie)	Administrer en 1–3 doses quotidiennes La formulation à libération prolongée se prend une fois par jour, au soir.
ziprasidone	40 mg deux fois par jour	Augmentation tous les 2 jours pour atteindre 80 mg deux fois par jour	80–200 mg/jour	200 mg/jour	Deux fois par jour avec de la nourriture pour favoriser l'absorption

Les antipsychotiques de deuxième génération dans le traitement de la schizophrénie

Tous les documents sont protégés par des droits d'auteurs ©2009 MediResource Inc.

Quelle est la période considérée comme adéquate pour l'essai de la clozapine, et quel est l'éventail posologique à utiliser?

L'essai de la clozapine devrait s'étendre sur une période d'au moins 3 mois; les bienfaits au niveau des symptômes peuvent se poursuivre jusqu'à un an. La dose moyenne pour la plupart des patients est de 350 à 450 mg par jour, sans dépasser 900 mg par jour. La fréquence des crises épileptiques augmentent sensiblement quand les doses sont supérieures à 600 mg par jour.

Six mois plus tard, vous recevez une ordonnance du D^r Ferguson pour M^{me} Gibbon. Celle-ci s'est fait prescrire la fluvoxamine à 50 mg hs, pendant 5 jours, après quoi la dose sera augmentée à 100 mg hs. Le médecin se préoccupe de la dépression chez sa patiente. Son dossier indique qu'elle prend maintenant la clozapine à raison de 100 mg am et 350 mg hs. Cet usage concomitant des deux médicaments pose-t-il un problème à votre avis?

La clozapine est métabolisée par le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP 450)⁶⁴. Plusieurs voies métaboliques peuvent agir sur les médicaments, ce qui donne différents métabolites actifs et inactifs. Chaque voie métabolique est catalysée par des isoenzymes différentes. Dans le cas des médicaments antipsychotiques, ce sont les isoenzymes CYP 1A2, CYP 2C19, CYP 2D6 et CYP 3A4 qui interviennent le plus dans leur métabolisme.

La clozapine est métabolisée principalement par la CYP 1A2, or la fluvoxamine est un puissant inhibiteur de cette enzyme. L'ajout de la fluvoxamine au schéma thérapeutique de Mme Gibbon entraînera une hausse significative de ses concentrations plasmatiques de clozapine, ce qui risquerait d'accentuer ses effets secondaires. Le risque de crises épileptiques est le plus à craindre.

Le pharmacien devrait téléphoner au D^r Ferguson au sujet de l'interaction médicamenteuse

et suggérer un autre médicament qui n'augmente pas le taux de clozapine (p. ex. le citalopram) si le médecin veut toujours administrer un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS)⁶⁴

Outre les interactions pharmacocinétiques entre les médicaments, y a-t-il des interactions pharmacodynamiques avec les ADG?

Les interactions pharmacodynamiques surviennent lorsque les effets pharmacologiques d'un médicament sont modifiés par un autre médicament administré en concomitance. Ainsi, quand l'alcool est pris en même temps que la clozapine, la sédation et l'hypotension orthostatique peuvent s'accentuer. Les tableaux 9, 10, 11 et 12 fournissent certaines données sur la pharmacocinétique des ADG, ainsi que les interactions médicamenteuses potentielles associées à ces médicaments. Dans les tableaux 10, 11 et 12, les ADG touchés sont indiqués entre parenthèses.

Si Mme Gibbon n'obtient pas une réponse suffisante à la clozapine, y a-t-il d'autres options de traitement?

Chez un patient ne répondant pas à la clozapine, il n'y a que des données limitées pour guider les cliniciens dans le choix d'une stratégie. Plusieurs médicaments adjuvants et des stratégies d'association ont été essayés, mais seules quelques études à double insu ont été publiées. Dans le traitement de la schizophrénie, un adjuvant est un non-antipsychotique qu'on ajoute à un antipsychotique, alors que l'association se rapporte à l'emploi conjoint de deux antipsychotiques. Vous trouverez ci-dessous un résumé des études menées à double insu ayant évalué la clozapine, administrée avec un adjuvant ou en association. Il existe d'autres associations qui ne font pas appel à la clozapine, mais elles ne seront pas abordées dans le présent programme.

Tableau 9. Principaux paramètres pharmacocinétiques des ADG^{34,64}

Médicament	Demi-vie (heures)	Temps jusqu'à l'état d'équilibre (jours)	Isoenzymes P450*	Métabolites actifs
clozapine	6–33	4–8	CYP 1A2, CYP 2C19 (CYP 3A4, CYP 2D6)	Norclozapine
rispéridone	3–24	4–6	CYP 2D6, CYP 3A4	9-hydroxyrispéridone
olanzapine	20–70	5–7	CYP 1A2, CYP 2D6	
quétiapine	5–8	2–3	CYP 3A4	
palipéridone	23	4–5	CYP 2D6	
ziprasidone	4–10	2–3	CYP 3A4	

* Les isoenzymes en caractères gras sont les plus susceptibles d'avoir une pertinence clinique.

Tableau 10. Médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques des ADG⁶⁴

Médicament/Classe	Exemples	ADG touchés et mécanisme *	Pertinence clinique
Antibiotique	érythromycine clarithromycine	Inhibe la 3A4 (crises épileptiques signalées avec clozapine; hausse des taux de quétiapine)	haute modérée
	ciprofloxacine	Inhibe la 1A2 (hausse des taux de clozapine)	modérée
Antidépresseurs	fluvoxamine	Inhibe la 1A2 (hausse de 3–4 fois des concentrations de clozapine; hausse modérée des concentrations d'olanzapine).	haute
	fluoxétine	Inhibe les 2D6, 2C9, 3A4 (hausse des concentrations de clozapine – risque accru d'épilepsie; hausse des concentrations de rispéridone)	haute
	paroxétine	Inhibe la 2D6 (hausse des concentrations de clozapine et de rispéridone)	modérée
	antidépresseurs tricycliques	Inhibe 2D6 (clozapine, olanzapine)	modérée
Inhibiteurs calciques	diltiazem, vérapamil	Inhibe la 3A4 (quétiapine)	modérée
Caféine		Inhibe la 1A2 (clozapine)	modérée
Cimétidine		Inhibe plusieurs isoenzymes (clozapine)	modérée
Kétoconazole, fluconazole		Inhibe la 3A4 (hausse des concentrations de quétiapine)	haute modérée
Ritonavir		Inhibe la 3A4 (rispéridone)	haute
valproate		Inhibe la 2C9 qui, normalement, ne participe pas au métabolisme des ADG (hausse des concentrations de quétiapine signalée)	modérée

* Les ADG touchés sont indiqués entre parenthèses

Tableau 11. Médicaments qui abaissent les concentrations plasmatiques des ADG⁶⁴

Médicament/ classe	ADG touchés et mécanisme *	Pertinence clinique
Phénobarbital	Induit les 1A2 et 3A4 (clozapine)	modérée
Carbamazépine	Induit les 1A2 et 3A4 (baisse de clozapine, rispéridone, palipéridone, olanzapine, quétiapine et ziprasidone)	haute-modérée
Tabagisme	Induit la 1A2 (baisse de clozapine, olanzapine)	modérée
Phénytoïne	Induit la 3A4 (quétiapine)	modérée

* Les ADG touchés sont indiqués entre parenthèses

Tableau 12. Interactions pharmacodynamiques avec les ADG⁵⁸

Médicament/ classe	Exemples	ADG touchés et mécanisme *	Pertinence clinique
Anticholinergiques	benztropine, antihistaminiques	Effets additifs de type atropinique : sécheresse buccale, vision floue, constipation (clozapine, olanzapine)	modérée
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline, nortriptyline	Hypotension additive, sédation et effets anticholinergiques (clozapine, olanzapine)	modérée
Antihypertenseurs	Clonidine, méthyl dopa, doxazosine, térazosine, prazosine	Hypotension additive (clozapine)	modérée
Anxiolytiques	Lorazépam, clonazépam	Sédation accrue (clozapine, olanzapine, quétiapine)	modérée
Myélosuppresseurs	Carbamazépine, captopril, sulfamides, procainamide, propylthiouracile, sulfasalazine	MPourrait augmenter le risque ou la gravité de l'agranulocytose associée à la clozapine	haute
Dépresseurs SNC	Alcool	Sédation accrue (clozapine, olanzapine, quétiapine)	modérée

* Les ADG touchés sont indiqués entre parenthèses

Administration de la clozapine avec un médicament adjuvant :

- **Lithium** : étude de 4 semaines, menée à double insu avec permutation; le lithium a été ajouté à la clozapine chez des patients atteints de schizophrénie et de trouble schizoaffectif; la dose de lithium a été réglée graduellement pour atteindre la concentration de 0,5 nmol/L. Aucune amélioration n'a été observée chez les patients atteints de schizophrénie⁶⁵. Un autre petit essai a évalué l'ajout du lithium et du divalproex à la clozapine comparativement à la clozapine seule⁶⁶. Bien que les patients de tous les groupes de traitement se soient améliorés en 6 mois, ceux qui prenaient le divalproex et le lithium ont obtenu une plus grande amélioration au cours du premier mois. On a observé une tendance plus marquée au gain pondéral et à l'élévation de la glycémie chez les patients recevant conjointement le lithium et la clozapine⁶⁶.
- **Lamotrigine** : Bien que les premières recherches aient révélé des résultats prometteurs pour la lamotrigine à titre d'adjuvant à la clozapine dans le traitement de la schizophrénie réfractaire⁶⁷, une analyse de Cochrane Collaboration et un récent essai clinique ont remis en question les essais antérieurs. Selon les deux auteurs, peu de données permettent de recommander la lamotrigine comme adjuvant^{68,69}. La prudence est de rigueur lorsqu'on utilise la lamotrigine en concomitance avec la clozapine, car les deux médicaments peuvent causer une suppression médullaire.
- **Fluoxétine** : essai de 8 semaines, mené à double insu avec groupe parallèle, portant sur la clozapine et la fluoxétine; la dose moyenne de fluoxétine était de 48,9 mg/jour. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en termes d'efficacité⁷⁰.
- **Mirtazapine** : essai comparatif avec placebo, mené à double insu pendant 8 semaines, portant sur la clozapine et la mirtazapine; la dose de mirtazapine était de 30 mg/jour. Les patients du groupe clozapine/mirtazapine ont obtenu des réductions significativement plus importantes de leurs scores aux échelles *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) et *Schedule for Assessment of Negative Symptoms* (SANS).⁷¹
- **Association d'antipsychotiques** : Beaucoup de cliniciens tentent d'associer des antipsychotiques pour traiter la schizophrénie réfractaire au traitement. Ils font appel à un APG et à un ADG, ou à deux ADG. Bien que ces associations soient utilisées de plus en plus souvent, très peu d'études comparatives ont évalué leur efficacité. Et le potentiel d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables s'en trouve accru. La clozapine a été associée à d'autres ADG, comme la ziprasidone, la rispéridone et la quétiapine. Une analyse regroupant 15 essais cliniques a examiné l'association rispéridone-clozapine⁷². La dose moyenne de clozapine utilisée dans ces essais était de 474,2 mg/jour et la dose moyenne de rispéridone, de 4,7 mg/jour. Une amélioration significative a été observée chez 43 % des patients. Les auteurs ont conclu que des données

Les antipsychotiques de deuxième génération dans le traitement de la schizophrénie

Tous les documents sont protégés par des droits d'auteurs ©2009 MediResource Inc.

encourageantes appuient l'association de la rispéridone et de la clozapine chez les patients résistants au traitement⁷².

- **Acides gras essentiels**: Les acides gras essentiels sont des acides gras polyinsaturés qui ne peuvent être fabriqués dans l'organisme et qui nous sont fournis seulement par les aliments. Selon certaines données discordantes, la consommation de certains acides gras oméga-3 (éthyleicosapentanoate ou E-EPA) pourrait aider à réduire les symptômes des patients schizophréniques⁷³. Bien que les résultats concernant l'E-EPA semblent favorables, une analyse de Cochrane Collaboration suggère qu'ils ne sont pas concluants en raison du nombre restreint d'études à ce jour⁷³.

2.5 Le rôle du pharmacien dans le traitement des patients schizophréniques

La schizophrénie, une maladie complexe, altère significativement la vie des personnes qui en sont atteintes. Outre le poids de la stigmatisation qui accompagne souvent cette maladie, la schizophrénie augmente le risque de décès précoce chez les personnes atteintes.

Les pharmaciens se trouvent dans une position optimale pour aider ces patients à obtenir les meilleurs résultats possible de leur traitement. En collaboration avec l'équipe de soins, les pharmaciens peuvent travailler à limiter les effets indésirables, à améliorer l'adhésion et à optimiser l'efficacité du traitement antipsychotique de leurs patients. Les pharmaciens peuvent fournir aux patients et à leurs aidants des renseignements actuels sur la maladie et corriger toute conception erronée sur le traitement et la schizophrénie.

Par leur capacité d'écoute et leurs interventions pour défendre les intérêts du patient, les pharmaciens contribuent à améliorer la qualité de vie de ces patients souvent oubliés.

Références

1. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2 Suppl):1-56.
2. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, «Just the Facts»: What we know in 2008: Part 1: Overview. *Schizophrenia Research*. 2008;100(1-3):4-19.
3. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(10):1123-1131.
4. Goeree R, Farahati F, Burke N, et al. The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(12):2017-2028.
5. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, «Just the Facts» What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research*. 2008;102(1-3):1-18.
6. Meader-Woodruff J. Update on Dopamine Receptors. *Annals of Clinical Psychiatry*. 1994;6(2):79-89.
7. Reynolds GP. Dopamine receptors and schizophrenia. *Biochem Soc Trans*. 1996;24(1):202-205.
8. Goto Y, Grace AA. The Dopamine System and the Pathophysiology of Schizophrenia: A Basic Science Perspective. In: *Integrating the Neurobiology of Schizophrenia*. Vol Volume 78. Academic Press; 2007:41-68. www.sciencedirect.com/myaccess.library.utoronto.ca/science/article/B7CV0-4N6Y5T2-2/2/17561f7966d2a8f023d88b2eac7a34ef, accessed January 11, 2009.
9. Reynolds GP. Receptor Mechanisms in the treatment of Schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2004;18(3):340-345.
10. Abi-Dargham A, Laruelle M, Aghajanian GK, Charney D, Krystal J. The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997;9(1):1-17.
11. Schmidt CJ, Kehne JH, Carr AA, et al. Contribution of serotonin neurotoxins to understanding psychiatric disorders: the role of 5-HT₂ receptors in schizophrenia and antipsychotic activity. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993;8 Suppl 2:25-32.
12. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996;153(4):466-476.
13. Halberstadt AL. The phencyclidine-glutamate model of schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 1995;18(3):237-249.
14. Goff DC, Wine L. Glutamate in schizophrenia: clinical and research implications. *Schizophrenia Research*. 1997;27(2-3):157-168.
15. Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, et al. Effects of Antipsychotic Medications on Psychosocial Func-

- tioning in Patients With Chronic Schizophrenia: Findings From the NIMH CATIE Study. *Am J Psychiatry*. 2007;164(3):428-436.
16. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-1223.
 17. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al. Effectiveness of Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Patients With Chronic Schizophrenia After Discontinuing Perphenazine: A CATIE Study. *Am J Psychiatry*. 2007;164(3):415-427.
 18. Manschreck TC, Boshes RA. The CATIE - Schizophrenia Trial: Results, Impact, Controversy. *Harvard Review of Psychiatry*. 2007;15(5):245.
 19. Swartz MS, Stroup TS, McEvoy JP, et al. What CATIE Found: Results From the Schizophrenia Trial. *Psychiatr Serv*. 2008;59(5):500-506.
 20. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of Clozapine Versus Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Patients With Chronic Schizophrenia Who Did Not Respond to Prior Atypical Antipsychotic Treatment. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):600-610.
 21. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. *Schizophrenia Research*. 2009;107(1):1-12.
 22. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*. 373(9657):31-41.
 23. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2005;50(13 Suppl 1):7S-57S.
 24. Mental Health: A Report of the Surgeon General - Chapter 4. www.surgeongeneral.gov/library/mentalhealth/chapter4/sec4.html#table4_7, accessed January 23, 2009.
 25. Schizophrenia Symptoms. www.schizophrenia.com/diag.php#common, accessed January 23, 2009.
 26. Noel JM. ASHP therapeutic position statement on the use of second-generation antipsychotic medications in the treatment of adults with psychotic disorders. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(8):863-876.
 27. Meltzer HY. What's atypical about atypical antipsychotic drugs? *Current Opinion in Pharmacology*. 2004;4(1):53-57.
 28. Houthoofd SA, Morrens M, Sabbe BG. Cognitive and psychomotor effects of risperidone in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clinical Therapeutics*. 2008;30(9):1565-1589.
 29. Ganguli R. Rationale and strategies for switching antipsychotics. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59(22 Suppl 8):S22-S26.
 30. Burns T, Chabannes JP, Demyttenaere K. Switching antipsychotic medications: general recommendations and switching to amisulpride. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(4):201-208.
 31. Ereshefsky L, Lacombe S. Pharmacological profile of risperidone. *Can J Psychiatry*. 1993;38 Suppl 3:S80-S88.
 32. Green B. Focus on Risperidone. *Current Medical Research and Opinion*. 2000;16:57-65.
 33. Simpson GM, Lindenmayer JP. Extrapyramidal symptoms in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17(3):194-201.
 34. Dolder C, Nelson M, Deyo Z. Paliperidone for schizophrenia. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(5):403-413.
 35. Nussbaum A, Stroup T. Paliperidone for the treatment of adults with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1912;2008(2).
 36. Singh AC, Massey AJ, Thompson MD, Rappa LR, Honeywell MS. Addressing Nonadherence in the Schizophrenic Population. *Journal of Pharmacy Practice*. 2006;19(6):361-368.
 37. Thieda P, Beard S, Richter A, Kane J. An Economic Review of Compliance With Medication Therapy in the Treatment of Schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2003;54(4):508-516.
 38. Ward A, Ishak K, Proskorovsky I, Caro J. Compliance with refilling prescriptions for atypical antipsychotic agents and its association with the risks for hospitalization, suicide, and death in patients with Schizophrenia in Quebec and Saskatchewan: A retrospective database study. *Clinical Therapeutics*. 2006;28(11):1912-1921.
 39. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, et al. Adherence to Treatment With Antipsychotic Medication and Health Care Costs Among Medicaid Beneficiaries With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(4):692-699.
 40. Pfeiffer PN, Ganoczy D, Valenstein M. Dosing Frequency and Adherence to Antipsychotic Medications. *Psychiatr Serv*. 2008;59(10):1207-1210.
 41. Möller H. Long-acting injectable risperidone for the treatment of schizophrenia: clinical perspectives. *Drugs*. 2007;67(11):1541-1566.
 42. Canadian Pharmacists Association. e-Therapeutics+ : e-CPS: Drug Monographs: Risperdal Consta. www.e-therapeutics.ca, accessed January 24, 2009.
 43. Möller H. Long-acting risperidone: Focus on safety. *Clinical Therapeutics*. 2006;28(5):633-651.
 44. Love RC. Strategies for increasing treatment compliance: the role of long-acting antipsychotics. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59(22 Suppl 8):S10-S15.
 45. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005;19 Suppl 1:1-93.
 46. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *European Neuropsychopharmacology*. 2006;16(Supplement 3):S149-S155.
 47. Bushe C, Haddad P, Peveler R, Pendlebury J. The role of lifestyle interventions and weight management in schizophrenia. *J Psychopharmacol*.

Les antipsychotiques de deuxième génération dans le traitement de la schizophrénie

Tous les documents sont protégés par des droits d'auteurs ©2009 MediResource Inc.

- 2005;19(6_suppl):28-35.
48. Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med.* 2001;111(9):716-723.
 49. Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2002;22(7):841-852.
 50. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Schneider BS. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy.* 2003;23(6):735-744.
 51. Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM, Schneider BS. A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(6):857-863.
 52. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:596-601.
 53. Weiden PJ, Daniel DG, Simpson G, Romano SJ. Improvement in indices of health status in outpatients with schizophrenia switched to ziprasidone. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(6):595-600.
 54. Weiden PJ, Loebel A, Yang R. Course of weight and metabolic benefits one year after switching to ziprasidone. In: the Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New York; 2004.
 55. Canadian Pharmacists Association. e-Therapeutics+: e-CPS: Drug Monographs: Zeldox. www.e-therapeutics.ca, accessed January 24, 2009.
 56. Canadian Pharmacists Association. e-Therapeutics+: e-CPS: Drug Monographs: Seroquel. www.e-therapeutics.ca, accessed January 24, 2009.
 57. Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO, eds. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry.* 5th ed. American Psychiatric Publishing; 2008:1786.
 58. Bezchlibnyk-Butler K, Jeffries J, Virani A. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs.* 17th ed. Hogrefe; 2007.
 59. Mental Health Prescribing Group. Algorithm for antipsychotic treatment of schizophrenia. www.nhs.uk/nhs.uk/medicines/psychiatry/algorithm.pdf, accessed January 23, 2009.
 60. International Psychopharmacology Algorithm Project. IPAP Schizophrenia Algorithm. www.ipap.org/pdf/schiz/IPAP_Schiz_flowchart20060327.pdf, accessed January 25, 2009.
 61. Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual. Schizophrenia Treatment Algorithms. www.dshs.state.tx.us/mhprograms/pdf/Schizophrenia-Manual_060608.pdf, accessed January 25, 2009.
 62. Milliken H. e-Therapeutics+ - Psychoses. www.e-therapeutics.ca, accessed October 18, 2008.
 63. Schulte PF. What is an Adequate Trial with Clozapine? Therapeutic Drug Monitoring and Time to Response in Treatment-Refractory Schizophrenia. *Clinical Pharmacokinetics.* 2003;42:607-618.
 64. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007;100(1):4-22.
 65. Small JG, Klapper MH, Malloy FW, Steadman TM. Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(3):223-228.
 66. Kelly DL, Conley RR, Feldman S, et al. Adjunct divalproex or lithium to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Q.* 2006;77(1):81-95.
 67. Tiihonen J, Hallikainen T, Ryyänänen O, et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry.* 2003;54(11):1241-1248.
 68. Premkumar TS, Pick J. Lamotrigine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD005962.
 69. Goff DC, Keefe R, Citrome L, et al. Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia: results of 2 placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(6):582-589.
 70. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Bryant N, Ball P, Breier A. Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1996;153(12):1625-1627.
 71. Zoccali R, Muscatello MR, Cedro C, et al. The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004;19(2):71-76.
 72. Kontaxakis V, Ferentinos P, Havaki-Kontaxaki B, et al. Risperidone augmentation of clozapine. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* 2006;256(6):350-355.
 73. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD001257.

Questions

Vous travaillez dans votre pharmacie bien achalandée en compagnie de votre interne, Allan, quand votre patient Roger arrive, tenant une ordonnance de citalopram à 20 mg par jour. Roger est un patient régulier avec qui vous avez développé une relation au cours des dernières années; son diagnostic de schizophrénie remonte à environ 5 ans. Lors d'interactions antérieures, il vous a dit qu'avant son diagnostic, il entendait des voix chuchotées que personne d'autre ne percevait. Il commençait aussi à soupçonner tout le monde et tout ce qui se trouvait dans son entourage, car il avait l'impression que tout le monde parlait de lui. Pour cette raison, il préférait se mettre à l'abri dans le sous-sol de ses parents, pour dormir et regarder la télévision.

Quand vous l'accueillez, il ne parle pas vraiment, vous remet l'ordonnance et se dirige vers la zone d'attente. Vous sortez son dossier qui contient l'information suivante :

- Roger S.
- 30 ans
- Médicament actuel : olanzapine 20 mg hs, depuis 3 ans

Allan semble plutôt inquiet car il n'a jamais conseillé un patient qui souffre de schizophrénie, et se demande si vous pouvez lui donner quelques informations pour lui permettre de mieux comprendre la maladie.

1. Allan se rappelle d'avoir appris quelques notions sur l'hypothèse de la dopamine et la physiopathologie de la schizophrénie. Lorsque vous expliquez à Allan la physiopathologie de cette maladie, lequel des énoncés suivants est approprié?

- Les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie sont causés par un excès de dopamine.
- L'affinité des médicaments pour les récepteurs D₂ a été associée à l'atténuation des symptômes positifs.
- Le blocage de la dopamine dans la voie mésocorticale est responsable des symptômes extrapyramidaux indésirables.
- Le blocage des récepteurs dopaminergiques dans la voie nigro-striée peut mener à une aménorrhée.

2. Allan veut en savoir plus sur la maladie avant de parler à Roger. En ce qui concerne les facteurs de risque chez Roger, lequel des énoncés suivants est vrai?

- Si l'un des jumeaux monozygotes (identiques) est atteint de schizophrénie, le risque pour l'autre jumeau est proche de 100 %.
- La schizophrénie découle strictement d'une anomalie des neurotransmetteurs et, si le problème est corrigé, le patient sera guéri.
- Dans la schizophrénie, les facteurs environnementaux qui augmentent le risque sont les conditions socio-économiques inférieures et le fait de vivre en milieu urbain.
- La schizophrénie est plus répandue chez les hommes que les femmes.

3. Allan demande si vous connaissez l'incidence de la schizophrénie au Canada. Lequel des énoncés suivants sera une réponse appropriée?

- Les patients qui souffrent de schizophrénie occupent 1 lit sur 12 dans les hôpitaux canadiens.
- La prévalence à vie est de 1,3 %.
- On estime que le coût de la schizophrénie au Canada dépasse 5 milliards de dollars.
- La schizophrénie est à l'origine du quart de toutes les réadmissions à l'hôpital pour maladie mentale.

4. Allan se souvient d'avoir lu des informations sur les essais CATIE lors de ses études. Lequel des énoncés suivants décrit les observations de l'essai CATIE phase 1?

- Environ 26 % des patients ont terminé l'essai avec le médicament qui leur était initialement attribué par randomisation.
- La perphénazine s'accompagne d'une fréquence de symptômes extrapyramidaux significativement plus élevée que les antipsychotiques de la deuxième génération.
- La ziprasidone était le médicament le mieux toléré dans cet essai.
- La rispéridone a démontré la plus grande efficacité selon le critère du temps avant le retrait du traitement.

5. La phase 2 de l'essai CATIE a révélé que :
 - a. la perphénazine était moins efficace que les ADG
 - b. la clozapine était mieux tolérée que l'olanzapine et la rispéridone
 - c. la clozapine a démontré une plus grande efficacité que les autres ADG
 - d. les améliorations des fonctions cognitives étaient plus importantes avec la perphénazine et tous les ADG

6. Après avoir discuté des grandes lignes de la maladie, vous commencez à évaluer Roger et sa nouvelle ordonnance. Lequel des symptômes suivants de Roger est un symptôme positif?
 - a. Entendre des voix chuchotées que personne d'autre ne perçoit
 - b. Passer la plupart de son temps dans le sous-sol de ses parents
 - c. Absence de conversation
 - d. Tous les symptômes ci-dessus sont des symptômes positifs de la schizophrénie

7. Allan se souvient que l'olanzapine entraîne une prise de poids significative. À quelle fréquence Roger doit-il faire vérifier sa glycémie à jeun?
 - a. Toutes les 4 semaines
 - b. Toutes les 8 semaines
 - c. Tous les trimestres
 - d. Chaque année

8. En ce qui concerne l'ordonnance de Roger pour le citalopram, laquelle des actions suivantes sera appropriée?
 - a. Exécuter l'ordonnance comme d'habitude.
 - b. Exécuter l'ordonnance en avertissant Roger que ce nouveau médicament peut augmenter les concentrations d'olanzapine et, par conséquent, accroître ses effets indésirables.
 - c. Téléphoner à son médecin pour le convaincre de prescrire une autre classe d'antidépresseurs.
 - d. Parler à Roger, car il n'a pas besoin de citalopram, il n'adhère probablement pas à son traitement antipsychotique.

Vous amenez Roger dans votre local de consultation semi-privé, où il se sent à l'aise. Il vous éclaire d'avantage sur la raison pour laquelle son médecin a rédigé cette ordonnance pour le citalopram. Il se sentait déprimé car il a pris environ 20 kg depuis le début de ses prises d'olanzapine. Il a appris aujourd'hui qu'il est en prédiabète et souhaite changer certaines habitudes pour améliorer sa santé.

9. Ayant l'habitude de fumer environ un paquet de cigarettes par jour, Roger envisage le sevrage tabagique. Quelle recommandation sera appropriée dans son cas?
 - a. Le sevrage tabagique est très difficile pour les personnes atteintes de sa maladie, il ne devrait même pas en faire la tentative.
 - b. Il devrait en parler d'abord à son médecin, car il se peut qu'il remplace l'olanzapine par la clozapine.
 - c. Il devrait en parler d'abord à son médecin, car il se peut qu'il réduise sa dose d'olanzapine.

10. Roger boit aussi quelque 10 tasses de café par jour et aimerait réduire cette consommation. Quelle recommandation sera appropriée pour Roger?
 - a. Il devrait consulter son médecin, car cela risque d'augmenter sa concentration d'olanzapine.
 - b. Il devrait consulter son médecin, car cela risque d'abaisser sa concentration d'olanzapine.
 - c. Il ne devrait pas s'en préoccuper car cela n'a probablement aucun effets sur son traitement par l'olanzapine.

11. Lors de son dernier séjour à l'hôpital, Roger a entendu dire qu'il y a un traitement moins susceptible de faire prendre du poids. Lequel des traitements suivants est le moins susceptible de causer un gain pondéral?
 - a. quétiapine
 - b. rispéridone
 - c. clozapine
 - d. ziprasidone

Cameron entre dans la pharmacie et vous remet son ordonnance pour la clarithromycine à 250 mg, bid, pendant 10 jours. Il dit que le médecin à la clinique sans rendez-vous veut s'assurer que cette prescription n'interfère pas avec ses autres médicaments. Dans son dossier, vous trouvez les informations suivantes :

- Cameron J.
- 28 ans
- Risperidone 3 mg, bid (réserve de 30 jours), le dernier approvisionnement remonte à 45 jours

Il explique que la clarithromycine vise à traiter une infection pulmonaire. Son dossier révèle qu'il n'a pas adhéré à son traitement par la rispéridone.

12. Qu'allez-vous faire de cette ordonnance pour la clarithromycine?

- a. L'exécuter comme d'habitude.
- b. Changer pour un autre médicament.

13. Au sujet de la non-adhésion aux antipsychotiques, lequel des énoncés suivant est **faux**?

- a. Les patients qui n'adhèrent pas à leur traitement courent un plus grand risque d'hospitalisation.
- b. La toxicomanie est un facteur qui augmente le risque de non-adhésion.
- c. Le risque de rechute est environ 7,8 fois plus élevé chez les patients non adhérents.
- d. La non-adhésion est observée à un taux d'environ 50 %.

14. Quand vous discutez avec Cameron de son traitement, il se demande s'il répond aux critères pour recevoir la rispéridone à action prolongée. Si Cameron devait passer à la rispéridone injectable à action prolongée, quelle serait la marche à suivre pour mettre en route le traitement?

- a. Retirer la rispéridone par voie orale et amorcer la rispéridone à action prolongée le même jour.
- b. Réduire graduellement la dose de rispéridone orale jusqu'à l'arrêt du traitement, puis amorcer la rispéridone à action prolongée.
- c. Maintenir la rispéridone orale pendant 3 semaines, amorcer l'injection de la formulation à action prolongée (toutes les 2 semaines) et augmenter rapidement la dose pour atteindre la concentration thérapeutique.
- d. Maintenir la rispéridone orale pendant 3 semaines, amorcer l'injection de la formulation à action prolongée (toutes les 2 semaines) et ne pas augmenter la dose avant 4 semaines.

15. Si le manque d'adhésion de Cameron est dû à la dysfonction sexuelle, un des effets indésirables de la rispéridone, la substitution par quel antipsychotique de deuxième génération aurait **le moins** de chances d'atténuer cet effet indésirable?

- a. quétiapine
- b. palipéridone
- c. olanzapine
- d. ziprasidone

16. Lorsque vous discutez de la non-adhésion avec Cameron, laquelle des stratégies suivantes serait **la moins** appropriée?

- a. Expliquer à Cameron que, malgré l'amélioration de ses symptômes, sa maladie nécessite un traitement à long terme, comme bien d'autres troubles médicaux.
- b. Vérifier la raison de la non-adhésion et, s'il s'agit d'un effet indésirable, expliquer qu'il pourrait se résorber ou qu'il est possible de trouver une autre option de traitement.
- c. Dire à Cameron qu'il n'a pas le choix, qu'il doit simplement prendre le médicament ou son état ne pourra pas s'améliorer.
- d. Montrer de l'empathie pour Cameron compte tenu de sa maladie, s'intéresser vraiment à son cas et travailler avec lui pour trouver une solution au manque d'adhésion.

Vous remarquez l'arrivée de Charles, l'un de vos patients réguliers. Vous avez bâti une relation avec Charles depuis quelques années, et celui-ci vient vous poser une question concernant son médicament pour la schizophrénie. Il prend la quétiapine à raison de 300 mg, bid, pour maîtriser ses symptômes mais constate que certains de ses symptômes sont réapparus. Il y a deux ans, il était sous rispéridone. Son psychiatre a recommandé un passage à la clozapine, mais il a entendu que celle-ci entraîne assez d'effets indésirables. Il vous fait confiance et souhaite en discuter avec vous. Il aimerait en savoir autant que possible sur ce médicament et ses effets indésirables.

17. La clozapine présente :

- a. un faible risque de sédation
- b. un faible risque de vision floue, de rétention urinaire et de constipation
- c. un haut risque d'effets indésirables sur la fonction sexuelle
- d. un haut risque d'élévation du cholestérol total

18. En ce qui concerne le passage possible de Charles à la clozapine, lequel des énoncés suivants est le plus approprié?

- a. Ce changement est approprié, car Charles subit une intensification de ses symptômes et la clozapine peut être efficace chez ceux qui ont eu un échec thérapeutique avec d'autres antipsychotiques.
- b. Ce changement est approprié, car la plupart des patients schizophréniques prendront tôt ou tard la clozapine.
- c. Ce changement n'est pas approprié, car n'importe quel antipsychotique de deuxième génération produira probablement le même effet que la clozapine.
- d. Ce changement n'est pas approprié, car le coût de surveillance et le risque d'effets indésirables sont trop élevés pour la plupart des patients qui souffrent de schizophrénie.

19. Charles a entendu que beaucoup d'analyses seront nécessaires pendant le traitement pour surveiller l'apparition d'un trouble sanguin. Lorsque vous discutez de la surveillance avec Charles, laquelle des informations suivantes doit être mentionnée?

- a. Des troubles graves surviennent chez environ 5% des utilisateurs de la clozapine.
- b. Tous les patients sous clozapine doivent être inscrits dans une base de données nationale, afin que les personnes ayant éprouvé le trouble sanguin en question ne se fassent plus prescrire ce médicament.
- c. Le risque de trouble sanguin est le plus élevé au cours de la première année de traitement.
- d. Il devra se soumettre à des analyses sanguines toutes les 4 à 6 semaines.

20. Charles décide de prendre la clozapine. Il vous demande s'il existe d'autres options en cas d'échec de la clozapine. Lequel des médicaments suivants pourrait être ajouté à la clozapine si celle-ci n'était pas efficace?

- a. lithium
- b. rispéridone
- c. fluoxétine
- d. lamotrigine

