

**Résumé des discussions et controverses  
concernant l'élaboration des critères  
d'évaluation de l'utilisation  
des antipsychotiques atypiques chez l'adulte**

Les experts et membres du comité scientifique se sont rencontrés le 16 novembre 2000 afin de discuter des points de controverses et de clarifier certains critères d'utilisation. Nous vous présentons un résumé des discussions tenues lors de cette journée. Le présent document vous aidera à comprendre et nuancer les critères établis.

## **PARTICULARITÉS DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES ET RAISON DU CHOIX DE CE SUJET D'ÉTUDE**

La venue des antipsychotiques atypiques (AA) sur le marché a considérablement modifié le traitement de la schizophrénie. Les AA se caractérisent par leur action antagoniste des récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques D2. Ils possèdent une efficacité globale au moins égale à celle des antipsychotiques classiques sur les symptômes positifs et une action spécifique sur les symptômes négatifs. Ils agissent aussi sur la cognition et l'humeur<sup>(1)</sup>. La clozapine, quant à elle, est plus particulièrement utilisée dans les cas de schizophrénie réfractaire, lorsque les autres agents, y compris les nouveaux antipsychotiques, se sont avérés inefficaces ou intolérables<sup>(2)</sup>. Au delà de ces distinctions sur l'efficacité, le principal avantage des AA réside dans une meilleure tolérabilité. En effet, à l'exception de la clozapine qui présente un potentiel de toxicité important, les autres AA ont un profil d'effets indésirables différent, notamment une incidence beaucoup moindre d'effets indésirables moteurs ce qui contribue à optimiser le traitement pharmacologique<sup>(3,4)</sup>.

Le choix des nouveaux AA comme sujet d'étude par les délégués membres du RRUM est motivé par leur désir de décrire et de baliser l'usage de ces produits. Les délégués souhaitent obtenir de l'information concernant les associations médicamenteuses. L'association des antipsychotiques classiques et AA suscite davantage d'intérêt. Dans le cadre de l'élaboration des critères d'utilisation des AA, le RRUM doit se prononcer sur la pertinence de cette utilisation.

## **CRITÈRES D'INDICATION**

Lors d'un premier épisode psychotique, on devrait toujours favoriser l'emploi d'un AA en première intention de traitement en raison du profil d'innocuité plus avantageux des nouveaux agents<sup>(5)</sup>. Par ailleurs, il s'avère souvent pertinent de modifier le traitement d'un antipsychotique classique vers un AA afin d'optimiser la pharmacothérapie chez un sujet nécessitant un traitement chronique<sup>(6)</sup>. Le profil d'effets indésirables plus favorable

et le spectre d'activité élargi des AA justifient leur emploi dans toutes les indications mentionnées dans la section 1 des critères, et ce, pour chacun des nouveaux agents<sup>(7)</sup>. Cette substitution doit cependant se faire de façon à assurer l'efficacité et la sécurité du traitement.

Il convient donc de préciser certains termes utilisés dans les critères d'indication :

**Critère 1.1 A « Premier épisode psychotique » :**

Trouble du cerveau qui se caractérise par une perte de contrôle avec la réalité qui se manifeste pour la première fois dans l'histoire d'un sujet. Parmi ces principaux symptômes, on compte les hallucinations, les idées délirantes et les pensées désorganisées. Selon les études actuelles, la majorité des premiers épisodes psychotiques sont liés à la schizophrénie ou à d'autres troubles schizophréniformes. Cependant, la nature de la maladie n'est pas connue lors du premier épisode psychotique et ce sont les symptômes psychotiques qui exigent une attention immédiate<sup>(8)</sup>.

**Critère 1.1.B « Échec au traitement » :**

Il est très difficile de définir précisément la notion d'échec au traitement. Les termes *réponse insatisfaisante* ou *réponse inadéquate* sont fréquemment employés mais difficiles à définir dans un exercice de définition de critères objectifs. Lors de leurs discussions, les experts ont convenu d'une définition d'échec au traitement, basée sur la notion de doses cibles et de durées optimales de traitement qui englobent les termes réponse insatisfaisante ou inadéquate. Ils se sont aussi inspirés du critère déjà défini pour la résistance au traitement présenté par le Réseau de revue d'utilisation des médicaments dans la *Revue d'utilisation de la clozapine et de la rispéridone* publiée en 1998<sup>(9)</sup>. Bien entendu, ces définitions peuvent être l'objet de controverses mais, de l'avis des experts, elles représentent de façon honnête la pratique habituellement reconnue. Les experts ont proposé ces définitions afin de baliser l'utilisation appropriée des AA dans une perspective de revue d'utilisation.

L'échec au traitement se définit comme la persistance de symptômes suite à un essai d'au moins huit semaines avec un antipsychotique à dose cible soit pour un antipsychotique classique entre 10-15 mg/jour en équivalent halopéridol; pour la

rispéridone entre 4-6 mg/jour; pour l'olanzapine entre 10-20 mg/jour; pour la quétiapine entre 400-600 mg/jour et pour la clozapine entre 300-450 mg/jour ou des concentrations sanguines entre 200 et 400 nanogrammes par millilitre (ng/ml)<sup>(7,10,11,12)</sup>. Les concentrations supérieures à 1000 ng/ml présentent des risques accrus d'effets indésirables particulièrement des convulsions<sup>(10)</sup>. Cette définition bien qu'inspirée des données publiées repose essentiellement sur l'expérience clinique des experts.

Ces doses cibles ne peuvent s'appliquer qu'au critère 1.1.B pour tous les agents, c'est-à-dire qu'au traitement de maintien de la schizophrénie. Cette précision est importante puisque les doses cibles visées dans les autres indications sont souvent inférieures, particulièrement chez les personnes souffrant d'un premier épisode psychotique (critère 1.1.A)<sup>(13,14)</sup>, chez les personnes atteintes d'un déficit cognitif (critère 1.3)<sup>(15)</sup>, chez les personnes atteintes du syndrome de Gilles de la Tourette (critère 1.4)<sup>(16,17)</sup>, dans la psychose associée à la maladie de Parkinson (secondaire ou non à la médication) ou d'Huntington (critère 1.4)<sup>(18,19)</sup> et possiblement chez les personnes atteintes de psychose toxique liée à un abus de substance (critère 1.5)<sup>(20-2)</sup>.

Cette notion de doses cibles n'a donc pas été incluse à proprement parler dans la section portant sur les posologies puisque celles-ci devenaient extrêmement difficiles à définir sur la base des données disponibles actuellement.

### **Critère 1.1.B « Intolérance »**

Dans l'étude multicentre publiée par le RRUM en 1998<sup>(9)</sup>, on définissait l'intolérance aux effets indésirables des antipsychotiques sur la base d'effets extrapyramidaux ne répondant pas aux traitements habituels ou en présence de dyskinesie ou dystonies tardives importantes. Or, cette définition semble dépassée aujourd'hui puisque le profil d'effets indésirables de ces nouveaux agents est très différent de celui des antipsychotiques classiques<sup>(23-4)</sup>. De la sédation importante, des dysfonctions sexuelles, des perturbations métaboliques, des troubles cognitifs ou encore un gain de poids marqué peuvent être suffisants pour justifier un changement. L'intolérance au traitement est, et doit demeurer, une notion subjective, guidée par l'impression d'un sujet qui se dit incapable de poursuivre un traitement en raison d'un effet indésirable. Tout effet indésirable indiqué dans les notes du dossier médical associé à la décision de changer

de traitement sera considéré comme une intolérance et conforme à la définition du critère.

### **Critères 1.2 à 1.5**

Ces critères incluent des indications qui en phase aiguë sont souvent difficiles à distinguer des troubles de la schizophrénie. L'utilisation des AA est tout à fait appropriée dans ces circonstances, bien que ces indications ne soient pas encore officiellement reconnues pour tous les agents<sup>(6,7)</sup>.

#### **Critère 1.2 : Maladie bipolaire**

Les AA sont de plus en plus utilisés dans le traitement de la maladie bipolaire, particulièrement en phase aiguë. Ces agents, en plus de leur effet antipsychotique, pourraient aussi posséder des propriétés de régulation de l'humeur. Ils sont actuellement réservés comme traitement adjuvant aux stabilisateurs de l'humeur conventionnels tels le lithium et l'acide valproïque. L'utilisation de la rispéridone et de la clozapine dans cette indication est mieux documentée mais tant l'olanzapine que la quétiapine pourraient être utilisées en clinique. Pour tous ces agents, des études sont encore en cours dans le traitement en phase aiguë et en phase de maintien<sup>(7,25,26)</sup>.

#### **Critères 1.4 et 1.5 : Troubles psychotiques associés (maladie de Parkinson, Gilles de la Tourette) ou non (dépression psychotique, dépression réfractaire, trouble obsessionnel compulsif avec éléments psychotiques) à un contexte de maladie cérébrale organique**

Lors d'études ouvertes, les AA ont également démontré une certaine efficacité dans le traitement de la dépression réfractaire, dans la dépression psychotique et dans le trouble obsessionnel compulsif sévère<sup>(27,28)</sup>. Pour ces indications, les AA sont habituellement utilisés comme adjuvant au traitement conventionnel. Par exemple, dans le traitement de la dépression réfractaire, la dépression psychotique ou dans le trouble obsessionnel compulsif résistant, l'AA est associé à l'antidépresseur.

L'utilisation des AA pour le traitement des manifestations psychotiques associées à la prise de lévodopa, dans la maladie de Parkinson, à la maladie d'Huntington, au syndrome de Gilles de la Tourette a été décrite dans la littérature, particulièrement lors

de séries de cas, et non dans le cadre d'études bien définies<sup>(29,30)</sup>. La place des AA n'est pas non plus clairement définie dans le traitement des manifestations psychotiques associées aux déments comme dans la maladie d'Alzheimer<sup>(15)</sup>. Il en est de même dans les cas d'abus de substances ou psychoses toxiques<sup>(20-2)</sup>.

Selon le comité d'experts, l'utilisation des AA en présence de manifestations psychotiques liées à ces différentes indications peut toutefois être justifiée. Bien que d'autres études soient requises pour en déterminer la place définitive, l'utilisation des AA dans ces indications est sûrement avantageuse par rapport à l'utilisation des antipsychotiques classiques, particulièrement chez les sujets atteints d'une maladie cérébrale organique, plus sensibles aux effets indésirables neurologiques.

### **Traitement de la polydipsie psychogénique**

Les AA peuvent être utilisés dans le traitement de la polydipsie psychogénique. À l'heure actuelle, l'utilisation de la clozapine dans cette indication est mieux documentée que celle des autres AA<sup>(29,31,32)</sup>. Néanmoins, l'utilisation de la rispéridone ou de l'olanzapine peut être privilégiée puisqu'un suivi hématologique n'est pas requis comme pour la clozapine. L'utilisation de la quétiapine pour le traitement de la polydipsie psychogénique n'a pas été rapportée.

## **CRITÈRES DE POSOLOGIE**

### **Introduction des doses**

L'introduction des AA est effectuée sur une base graduelle, en particulier pour la clozapine. Il y a plusieurs bonnes façons d'introduire graduellement les AA et des méthodes spécifiques d'ajustement des doses sont décrites dans la monographie de chaque produit<sup>(6)</sup>. Le Comité s'est attardé exclusivement aux critères évaluant la rapidité d'augmentation des doses de clozapine, car ce médicament exige une surveillance accrue. Toutefois, les experts tiennent à souligner le cas particulier de la rispéridone, pour qui une titration rapide des doses est encore recommandée par le fabricant alors que cette pratique n'est plus vraiment actuelle. En effet, la plupart des cliniciens introduisent la rispéridone de façon beaucoup plus progressive, diminuant de beaucoup l'incidence des effets indésirables et les abandons de traitement<sup>(33)</sup>.

**Dose minimale efficace et dose quotidienne maximale**

Dans le cadre de leur pratique, les experts invités ont remarqué une utilisation généralement répandue de doses élevées d'antipsychotiques. Or, à doses élevées, les avantages liés à l'utilisation des AA disparaissent souvent<sup>(34)</sup>. Le cas particulier de la rispéridone est éloquent, car au delà d'une dose quotidienne de 6 mg, la rispéridone se comporte comme un antipsychotique classique, entraînant dans les études autant de réactions extrapyramidales qu'une dose de 10 à 20 mg d'halopéridol<sup>(35-8)</sup>.

Les experts sont donc d'avis que le concept de la dose minimale efficace doit être appliqué aux AA et ce, pour tous les sujets et avec tous les agents. Ce concept, bien que difficile à définir, a trait à l'utilisation de la plus petite dose nécessaire pour maîtriser l'ensemble des symptômes, limitant ainsi l'exposition aux effets secondaires indésirables. Si disponible, le dosage sanguin de la clozapine est un outil valable pour déterminer la dose minimale efficace.

Les critères de posologie reposent sur la définition de doses maximales selon les différentes indications retrouvées dans les recommandations des monographies. Le peu de données disponibles pour certaines de ces indications a obligé les experts à statuer sur des doses maximales qui leur semblaient acceptables, inspirées davantage de leurs pratiques cliniques que de données provenant d'études scientifiques valides. Nous vous invitons donc à vous assurer que toute utilisation en dehors de ces valeurs est bien documentée et approuvée par la revue en comité de pairs. En général, l'utilisation de doses élevées d'AA exposent les sujets traités à une incidence accrue d'effets indésirables sans bénéfice additionnel au plan de l'efficacité. Ainsi, plus de 20 mg d'olanzapine peut causer davantage d'akathisie et de troubles cognitifs et, la clozapine utilisée à plus de 900 mg par jour augmente de façon significative le risque de convulsions qui est déjà présent entre 600 mg et 900 mg par jour<sup>(39,40)</sup>. Pour la quétiapine, il existe une certaine controverse dans la littérature puisque de nombreuses publications récentes font état d'avantages possibles en termes d'efficacité à utiliser des doses supérieures aux doses maximales recommandées dans la monographie sans accroître les effets indésirables<sup>(41,42)</sup>. Dans le cadre actuel, les experts souhaitaient que l'utilisation de doses supérieures aux doses maximales recommandées soit étudiée en comité de pairs. Les doses maximales ont été révisées à la baisse par rapport aux doses recommandées pour la rispéridone. En effet, des doses de rispéridone

supérieures à 10 mg par jour ont été utilisées dans le cadre d'essais cliniques et, de l'avis des experts, ne sont plus justifiées en pratique<sup>(35,37)</sup>. Les experts ont défini que tous les cas d'utilisation de doses quotidiennes de rispéridone supérieures à 8 mg devraient être évalués en comité de pairs et ce, même si la dose maximale recommandée dans la monographie est de 16 mg. Tous les experts présents s'entendent pour dire qu'une dose supérieure à 6 mg de rispéridone par jour est une dose élevée.

Il y a peu de données publiées rapportant l'utilisation de la clozapine chez les personnes âgées de plus de 75 ans<sup>(28,43)</sup>. Étant donné le peu d'expérience des experts présents concernant le sujet des personnes âgées traitées à la clozapine, des doses très conservatrices paraissent dans les critères d'utilisation en particulier la dose de maintien maximale.

### **CRITÈRES D'EFFETS INDÉSIRABLES**

Dans cette section, les effets indésirables extrapyramidaux ont été répertoriés pour tous les agents, bien qu'avec la quétiapine et la clozapine l'incidence de ces réactions soit moins importante, voir absente. La conduite à tenir en présence de réactions extrapyramidales est tout d'abord de réduire la dose utilisée, à la dose minimale efficace.

Pour les fins de cette revue d'utilisation, considérant la nécessité d'appliquer des critères objectifs, toute diminution de la dose ou mention justifiant l'impossibilité de diminuer la dose (persistance de symptômes) sera considérée conforme. En second lieu, seront ensuite considérés conformes :

- 1) le fait d'ajouter une médication correctrice (antiparkinsonien ou benzodiazépine) ou ;
- 2) le fait de cesser le traitement en cours et de changer pour un autre AA

Weiden et coll.<sup>(44)</sup> ont comparé l'importance des effets indésirables d'après l'impression subjective rapportée par les sujets. Les troubles sexuels et le gain de poids constituent les effets indésirables les plus importants selon les sujets interrogés traités avec les AA. Ces effets indésirables, quoique déjà présents avec les antipsychotiques classiques, font l'objet de beaucoup de recherche et de controverses<sup>(45,46)</sup>. En effet, on ignore jusqu'à quel point ces effets indésirables sont reliés ou non à des perturbations

métaboliques et si les nouveaux agents antipsychotiques peuvent, de façon générale, générer d'autres problèmes de santé susceptibles d'affecter, par exemple, le risque de maladie cardiovasculaire et la mortalité<sup>(47,48)</sup>. On ignore aussi jusqu'à quel point ils influencent l'observance au traitement et la qualité de vie. Ces questions font l'objet de controverses et soulèvent la nécessité de mettre en perspective les risques inhérents à la maladie mentale et les risques reliés aux effets indésirables à court, moyen et long terme. À l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus clair quant à la conduite à tenir face à ces problèmes. Les experts ont toutefois souhaité définir les critères minimaux de bon usage. Ce principe se reflète dans la section concernant les effets indésirables et dans la section sur le suivi thérapeutique.

### **Troubles sexuels**

Parmi les nouveaux agents, la rispéridone est une cause plus fréquente d'hyperprolactinémie soutenue associée ou non à des dysfonctions sexuelles. Certaines données indiquent toutefois que des taux élevés de prolactine seraient plus souvent associés aux dysfonctions sexuelles chez l'homme (diminution de libido, trouble d'érection, éjaculation) que chez les femmes et ce, à des taux moins élevés<sup>(49-51)</sup>. Les experts tenaient toutefois à souligner qu'une hyperprolactinémie prolongée peut entraîner une diminution significative des taux d'hormones sexuelles circulantes causant chez la femme une aménorrhée persistante. À long terme, des conséquences négatives sur la santé de ces femmes, particulièrement en ce qui a trait au risque d'ostéoporose ou au risque de maladie cardio-vasculaire pourraient apparaître<sup>(49-51)</sup>. Ces effets indésirables surviennent aussi avec l'utilisation des antipsychotiques classiques. Les difficultés dans l'interprétation des taux de prolactine et l'absence de corrélation claire entre les taux sanguins et l'incidence des effets indésirables en clinique rendent difficile, sinon impossible, la rédaction de critères objectifs dans le cadre de cette revue.

### **Gain de poids**

Certaines données indiquent que la clozapine serait l'agent produisant le plus de gain de poids, suivi dans l'ordre de l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone<sup>(24,45,52-5)</sup>. Avec l'utilisation des AA, le gain de poids survient souvent plus rapidement et à un degré plus important par rapport à ce qui était habituellement observé avec les antipsychotiques classiques. Les mécanismes en cause sont mal connus<sup>(56)</sup>. Chez certains sujets, le gain de poids semble attribuable à une augmentation de l'appétit ou à une altération de la

sensation de satiété. Chez d'autres sujets, la sédentarité et la sédation accrue pourraient être en cause. Le gain pondéral peut être associé à des perturbations métaboliques telles l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie puisqu'un gain de poids de l'ordre de 4.5 kg peut modifier le métabolisme basal selon les données obtenues dans la population générale<sup>(57)</sup>. Cependant, il est aussi possible que certaines perturbations métaboliques ne soient pas reliées au gain de poids et puissent émerger de la seule exposition aux AA. En effet, une récente étude rétrospective sur la clozapine révèle une incidence importante de diabète, de l'ordre de 38 %, chez des sujets traités depuis au moins cinq ans et ce, indépendamment du gain de poids<sup>(58)</sup>. D'autres études de moindre envergure ont aussi récemment décrit des résultats en ce sens<sup>(47)</sup>. À l'heure actuelle, aucune mesure prédictive ne permet d'identifier les sujets à risque de gagner du poids et encore moins d'identifier ceux dont le risque de complications à long terme (diabète, maladie cardio-vasculaire) pourrait s'accroître. Finalement, de nombreux psychotropes (anticonvulsivants, antidépresseurs) souvent associés aux AA peuvent eux aussi favoriser le gain de poids. Il peut donc être judicieux de réviser la médication associée et d'encourager dès le début du traitement de saines habitudes alimentaires et l'activité physique. Ces dernières mesures sont difficilement applicables chez les sujets chroniques hospitalisés et d'autres études seront nécessaires pour évaluer l'efficacité de différentes approches d'interventions, soient pharmacologiques, kinésiologiques ou diététiques.

### **CRITÈRES D'INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Des interactions pharmacodynamiques existent entre les AA lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments pouvant entraîner par exemple de la sédation excessive, de l'hypotension ou tout autre effet indésirable commun. Il existe peu d'interactions pharmacocinétiques suffisamment importantes pour éviter complètement des associations avec la rispéridone, la quétiapine ou l'olanzapine. L'application de critères rigoureux quant aux interactions pharmacologiques à éviter n'est donc pas pertinente. Il est toutefois bon de se rappeler que la rispéridone est métabolisée par le CYP4502D6, que l'olanzapine est métabolisée par le CYP4501A2 et 2D6 et que la quétiapine est métabolisée par le CYP4503A4. Tout agent substrat, inhibiteur ou inducteur de ces voies métaboliques peut modifier le métabolisme de l'un ou l'autre de ces agents ou voir son propre métabolisme affecté<sup>(7,59,60)</sup>. À titre d'exemple, l'association de la rispéridone avec la carbamazépine pourrait nécessiter l'utilisation de doses plus élevées de

rispéridone tandis que l'ajout de paroxétine pourrait nécessiter la diminution des doses de rispéridone<sup>(7,61)</sup>. Le fait de fumer peut accroître le métabolisme de l'olanzapine tandis que l'association avec la fluvoxamine ou la ciprofloxacine pourrait accroître les risques d'apparition d'effets indésirables secondaires à l'olanzapine<sup>(62)</sup>. Par ailleurs, le potentiel d'interactions pharmacologiques avec la quétiapine est probablement à surveiller davantage (qu'avec la rispéridone et l'olanzapine). En effet, le CYP450A4 est une voie métabolique importante empruntée par de nombreux médicaments et est susceptible d'être inhibée de façon significative par certains agents tels kétoconazole, vérapamil, diltiazem, néfazodone, érythromycine et clarithromycine<sup>(63)</sup>. À titre indicatif, le tableau suivant présente les enzymes impliquées dans le métabolisme de différents médicaments selon qu'ils soient substrats, inhibiteurs ou inducteurs.

**Tableau 1 : Exemples de substrats, inducteurs et inhibiteurs de diverses isoenzymes du cytochrome P450 <sup>(15)</sup>**

	CYP 1A2	CYP 2D6	CYP 3A3/4
SUBSTRATS	<b>Amitriptyline</b>	<b>Amitriptyline</b>	<b>Acétaminophène</b>
	<b>Caféine</b>	<b>Clomipramine</b>	<b>Alprazolam</b>
	<b>Chlorpromazine</b>	<b>Clozapine</b>	<b>Amitriptyline</b>
	<b>Clomipramine</b>	<b>Codéine</b>	<b>Astémizole</b>
	<b>Clozapine</b>	<b>Désipramine</b>	<b>Bromazépam</b>
	Fluvoxamine	<b>Dextrométhorphane</b>	<b>Buspirone</b>
	Halopéridol	<b>Donepezil</b>	<b>Carbamazépine</b>
	<b>Imipramine</b>	<b>Éthylmorphine</b>	<b>Cerivastatine</b>
	Levotriméprazine	<b>Fluoxétine</b>	<b>Cisapride</b>
	<b>Méthadone</b>	Halopéridol	<b>Clomipramine</b>
	Olanzapine	<b>Imipramine</b>	<b>Clonazépam</b>
	<b>Propranolol</b>	<b>Méthadone</b>	<b>Clozapine</b>
	<b>Tacrine</b>	<b>Métoprolol</b>	<b>Cortisol</b>
	<b>Théophylline</b>	Mexilitine	<b>Diazépam</b>
	<b>Thioridazine</b>	<b>Nortriptyline</b>	<b>Diltiazem</b>
	<b>Trifluopérazine</b>	Olanzapine	<b>Éthylestradiol</b>
	<b>Warfarine-(R)</b>	<b>Paroxétine</b>	<b>Érythromycine</b>
		<b>Perphénazine</b>	<b>Imipramine</b>
		<b>Pindolol</b>	<b>Féلودipine</b>
		<b>Propafénone</b>	<b>Lidocaïne</b>
		<b>Propanolol</b>	<b>Lovastatine</b>
		Rispéridone	<b>Midazolam</b>
		<b>Sertraline</b>	<b>Néfazodone</b>
		<b>Thioridazine</b>	<b>Nifédipine</b>
		<b>Timolol</b>	<b>Propafenone</b>
		<b>Trazosone</b>	Quétiapine
		<b>Trimépramine</b>	<b>Quinidine</b>
		<b>Venlafaxine</b>	<b>Sertraline</b>
		<b>Zuclopenthixol</b>	<b>Simvastatine</b>
			<b>Tamoxifène</b>
			<b>Triazolam</b>
			<b>Vérapamil</b>
			<b>Warfarine-<sup>(R)</sup></b>

INHIBITEURS	<i>Cimétidine</i>	<i>Amiodarone</i>	<i>Cimétidine</i>
	<i>Ciprofloxacine</i>	<i>Cimétidine</i>	<i>Clarithromycine</i>
	<i>Enoxacine</i>	<i>Clomipramide</i>	<i>Cyclophosphamide</i>
	<i>Fluoroquinolones</i>	<i>Désipramine</i>	<i>Cyclosporine</i>
	<i>Fluvoxamine</i>	<i>Fluoxétine</i>	<i>Diltiazem</i>
	<i>Jus de pamplemousse</i>	<i>Halopéridol (forme réduite)</i>	<i>Erythromycine</i>
	<i>Moclobemide</i>	<i>Levotrimeprazine</i>	<i>Fluvoxamine</i>
	<i>Norfloxacine</i>	<i>Metoprolol</i>	<i>Jus de pamplemousse</i>
	<i>Théophylline</i>	<i>Moclobemide</i>	<i>Itraconazole</i>
	<i>Ticlopidine</i>	<i>Norfluoxétine</i>	<i>Kétoconazole</i>
		<i>Nortriptyline</i>	<i>Macrolides</i>
		<i>Paroxétine</i>	<i>Métronidazole</i>
		<i>Perphénazine</i>	<i>Néfazodone</i>
		<i>Pindolol</i>	<i>Nifédipine</i>
	<i>Propafenone</i>	<i>Vérapamil</i>	
	<i>Propranolol</i>		
	<i>Quinidine</i>		
	<i>Sertraline</i>		
	<i>Thioridazine</i>		
INDUCTEURS	<i>Fumée de cigarette</i>		<i>Carbamazépine</i>
	<i>Légumes crucifères</i>		<i>Glucocorticoïdes</i>
	<i>Nourriture cuite sur charbon de bois</i>		<i>Phénobarbital</i>
	<i>Oméprazole</i>		<i>Phénytoïne</i>
	<i>Phénytoïne</i>		<i>Rifampine</i>
			<i>Sulfapyrazone</i>

N.B. Ce tableau est présenté à titre indicatif. La liste des médicaments cités n'est pas exhaustive et ne permet pas d'apprécier l'importance du potentiel de toxicité relié à une interaction pharmacologique qui impliquerait l'un de ces médicaments. Nous référons le lecteur à des ouvrages plus spécifiques sur le sujet.

Il existe plusieurs interactions avec la clozapine et seulement celles ayant le plus d'impact au niveau clinique ont été retenues. L'utilisation des benzodiazépines doit faire l'objet d'un suivi en raison des risques de potentialisation des effets sédatifs. En plus de leurs effets additifs, plusieurs benzodiazépines fortement liées aux protéines (diazépam, oxazépam, témazépam, flurazépam) peuvent déplacer la clozapine des sites de liaison<sup>(7)</sup>.

### CRITÈRES CONCERNANT LES ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES ET LE PASSAGE D'UN ANTIPSYCHOTIQUE CLASSIQUE À UN ANTIPSYCHOTIQUE ATYPIQUE

Pour toutes les indications énumérées dans ces critères, l'utilisation des antipsychotiques devrait se faire en monothérapie, c'est-à-dire en l'absence d'un autre antipsychotique, qu'il soit classique ou atypique. Dans certaines indications, les

antipsychotiques constituent un traitement adjuvant à la pharmacothérapie habituelle. Par exemple, dans le traitement de la maladie bipolaire, l'AA sera associé aux stabilisateurs de l'humeur, dans le traitement de la dépression psychotique, il sera associé à l'antidépresseur et, dans le traitement de la maladie de Parkinson, il sera ajouté au traitement habituel de ce syndrome. Dans tous les cas, un seul antipsychotique devrait être utilisé. On parle donc de monothérapie antipsychotique. Il est parfois acceptable qu'une association soit utilisée afin de favoriser le succès du passage d'un antipsychotique vers un autre si elle est limitée dans le temps. De plus, bien qu'il soit possible que de futures études démontrent la pertinence d'associer deux antipsychotiques de classes pharmacologiques différentes, actuellement il n'existe pas de données à long terme quant à l'efficacité de cette association<sup>(6,7,33)</sup>.

Tel que mentionné dans la section portant sur les critères d'indication, le passage d'un antipsychotique classique à un AA risque de s'effectuer fréquemment et ce, en raison de l'apparition d'effets indésirables intolérables ou de l'inefficacité du traitement. Les experts ont tenu à mentionner qu'il existe plusieurs façons adéquates d'effectuer le passage d'un antipsychotique à un autre. De fait, elles sont toutes adéquates en autant que l'on respecte une durée limitée d'association qui ne dépasse pas six mois et une augmentation progressive des doses du nouvel antipsychotique sur une période de quatre à six semaines<sup>(1)</sup>. Très peu d'auteurs se sont intéressés à la façon optimale d'effectuer le chevauchement entre deux antipsychotiques. L'arrêt de l'antipsychotique à changer peut s'effectuer graduellement ou brusquement (sous étroite surveillance médicale dans ce cas) lors de l'introduction du nouvel antipsychotique. Pour la clozapine, la cessation brusque est à déconseiller. Certains cliniciens attendent quelques jours à quelques semaines de traitement avec le nouvel antipsychotique avant de cesser l'antipsychotique à modifier<sup>(6,44)</sup>. Les experts ont souligné qu'un chevauchement d'antipsychotiques facilite souvent l'adaptation des sujets à leur nouvelle thérapie<sup>(6,33)</sup>. Lors du passage d'un antipsychotique injectable retard vers un AA, il est habituellement recommandé de débiter le nouvel agent le jour prévu de l'injection en omettant l'administration du neuroleptique retard. Dans le cadre des présents critères de revue d'utilisation, les experts tenaient cependant à baliser la durée des associations d'antipsychotiques. Ils ont convenu qu'une période de six mois constituait un critère raisonnable et suffisamment large pour effectuer le passage d'un

antipsychotique à un autre<sup>(6,32)</sup>. Dans la plupart des cas, une période de chevauchement de deux mois est suffisante.

Les experts s'entendent à l'effet que l'utilisation d'anticholinergiques avec les AA devrait être limitée aux périodes de chevauchements ou en présence de réactions extrapyramidales lorsque les autres mesures de traitement sont inefficaces ou impossibles (réduction de la dose, modification de l'antipsychotique). En effet, l'utilisation des anticholinergiques peut annuler les effets positifs des AA sur la cognition et doivent donc être utilisés avec parcimonie, particulièrement chez les jeunes et chez les personnes âgées. Il est toutefois important de ne pas précipiter le sevrage des anticholinergiques lors du passage d'un antipsychotique classique vers un AA puisque des effets indésirables attribuables au rebond cholinergique (anxiété, irritabilité, insomnie, tremblements) pourraient compromettre le nouvel essai pharmacologique. On recommande habituellement une réduction graduelle des doses d'anticholinergiques sur une période minimale de deux semaines à débiter un mois après l'arrêt de l'antipsychotique classique. Dans les cas où l'antipsychotique classique est administré en injection retard, il peut être nécessaire de maintenir l'anticholinergique pendant au moins six mois avant de débiter le sevrage.

### **CRITÈRES DE DURÉE DE TRAITEMENT ET D'ARRÊT DE L'ANTIPSYCHOTIQUE**

La production de critères concernant la durée de traitement et l'arrêt des AA a été demandé par les membres du RRUM lors du processus de sélection du sujet d'étude. En raison des difficultés à poursuivre l'évaluation d'un épisode complet de traitement, il a été décidé de ne pas élaborer de critères concernant la durée ou l'arrêt du traitement antipsychotique. Cependant, les experts ont statué sur les durées souhaitables d'associations d'antipsychotiques, problème fréquemment relevé dans les milieux. Nous référons le lecteur à la section précédente pour cette question précise. À titre informatif, nous vous présentons les données recueillies lors de la révision de la littérature concernant la durée ou l'arrêt d'un traitement antipsychotique.

Concernant les **durées de traitement**, on suggère des durées minimales de 12 à 36 mois<sup>(4,32,64,65)</sup> dans le cas du traitement d'un premier épisode psychotique et de 2 à 5 ans<sup>(64)</sup> dans le cas d'un deuxième épisode. Pour les cas de rémission d'un troisième épisode psychotique, la durée minimale de traitement suggérée est de cinq

ans<sup>(4,64)</sup> et à vie<sup>(32,64)</sup> pour les personnes atteintes de schizophrénie ayant eu de multiples épisodes ou des symptômes persistants.

Au sujet de l'**arrêt des AA** en fin de traitement d'un premier épisode psychotique, il est suggéré qu'il soit effectué sur une période minimale de 6 à 12 mois<sup>(4,65)</sup>. Pour les personnes atteintes de schizophrénie traitées durant plus de 5 ans, la période de retrait suggérée est de 6 à 21 mois<sup>(4)</sup>.

### **SUIVI THÉRAPEUTIQUE**

Les critères de suivi thérapeutique sont issus d'un consensus entre les experts et représentent les besoins minimaux en terme de suivi.

L'espérance de vie des personnes atteintes de schizophrénie est inférieure à celle de la population générale<sup>(66)</sup>. On ignore jusqu'à quel point l'absence de reconnaissance de problèmes de santé physique parmi ces malades contribue à ce phénomène, mais quelques études ont mis en évidence d'importantes lacunes dans la prise en charge de la santé physique de ces malades. Les personnes atteintes de maladie mentale sévère sont plus sédentaires, fument davantage, ont de moins bonnes habitudes alimentaires et présentent souvent un problème concomitant d'abus de substance<sup>(66)</sup>. De plus, les effets indésirables neurologiques, le gain de poids et les perturbations hormonales et métaboliques possibles associées à l'utilisation des antipsychotiques justifient à elles seules la surveillance régulière de la santé physique des personnes traitées.

Un gain de poids serait plus nuisible pour la santé, s'il est associé à une accumulation de tissus adipeux autour des viscères. Il existe un outil simple qui permet d'estimer la quantité de graisse viscérale : la mesure de la circonférence de la taille<sup>(67)</sup>. En effet, un tour de taille supérieur à 90 cm (ce qui est l'équivalent d'un pantalon de grandeur 36 ou plus) permet d'identifier les individus ayant une accumulation de tissus adipeux pouvant causer préjudice à leur santé, autant chez l'homme que chez la femme. La mesure du tour de taille se fait à l'aide d'un ruban à mesurer placé à la mi-distance entre la dernière côte de la cage thoracique et la pointe de l'os iliaque. Il a été démontré qu'un tour de taille supérieur à 90 cm combiné à une valeur de triglycérides de plus de 2 mmol/L est fortement corrélé à un risque accru de développer une maladie cardio-vasculaire chez les hommes de plus de 40 ans<sup>(68)</sup>. Les experts ont souligné l'importance d'une telle

mesure chez les personnes exposées aux antipsychotiques, mais estiment que les données supportant cette mesure sont trop récentes pour faire l'objet de critères d'évaluation. La mesure du poids corporel total constitue toutefois une mesure clinique minimale qui devrait être systématiquement prise. Les critères de cette section reflètent donc des exigences minimales de suivi pour toute personne exposée aux antipsychotiques.

Les exigences minimales de suivi expliquent aussi l'absence de critère concernant l'examen ophtalmologique bisannuel recommandé par le fabricant lors de la prise de quétiapine. Les experts sont d'avis que compte tenu de l'absence d'effets oculaires chez l'humain lors des études cliniques et de l'expérience positive associée à l'utilisation à grande échelle du produit, il est justifié de ne pas recourir à cet examen de façon systématique.

## Bibliographie

1. Turner R, Tempier R. Schizophrénie : comment passer des antipsychotiques classiques aux antipsychotiques atypiques? *Le Clinicien* 2000;10:127-38
2. Conley RR, Carpenter WT, Tamminga CA. Time to clozapine response in a standardized trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:1243-7
3. Stahl SM. Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 10):31-41
4. Working group for the Canadian Psychiatric Association and the Canadian Alliance for Research on Schizophrenia. Canadian clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1998;43(suppl 2):25S-40S
5. McGorry PD, Edwards J. Early psychosis training pack, Macclesfield, Cheshire, Gardiner-Caldwell Communications Ltd. 1997
6. Masand PS, Berry SL. Switching antipsychotic therapies. *Ann of Pharmacother* 2000;34:200-207
7. Remington GJ. Antipsychotics. Dans Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. 9 ed. Toronto, 1999:62-84
8. L'Association canadienne pour la santé mentale. L'intervention durant les premiers stades de la psychose, Février 2000
9. Réseau de Revue d'Utilisation des Médicaments. Revue d'utilisation de la clozapine et de la rispéridone. Étude multicentre 1998
10. Kurz M, Hummer M, Kemmler G, Kurzthaler I, Saria A, Fleischhacker WW. Long-term pharmacokinetics of clozapine. *Br J Psychiatry* 1998;73:341-344
11. Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the treatment resistant schizophrenic : a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-796
12. Taylor DM, Duncan-McConnell D. Refractory schizophrenia and atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol* 2000;14(4):409-418
13. Kopala LC, Good KP, Honer WG. Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first episode schizophrenia : Response to low-dose risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:308-313
14. Sanger TM, Lieberman JA, Tohen M, Grundy S, Beasley C, Tollefson GD. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 1999;156(1):79-87

15. Réseau de Revue d'Utilisation des Médicaments. Prise de position préliminaire sur l'utilisation de la rispéridone, de l'olanzapine et de la quétiapine dans le traitement des troubles du comportement chez la personne âgée ayant des déficits cognitifs 1999
16. Bruun RD, Budman CL. Risperidone as a treatment for Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 1996;57:29-31
17. Robertson MM, Schull DA, Eapen V, Trimble MR. Risperidone in the treatment of Tourette's syndrome : a retrospective case note study. *J Psychopharmacol* 1996;10:317-20
18. Olanow CW, Koller WC. An Algorithm for the management of Parkinson's disease: Treatment guidelines. *Neurology* 1998;50(suppl3):1-57
19. Sheehan N. La maladie de Parkinson : certitudes et controverses pharmacothérapeutiques (deuxième partie). *Pharmactuel* 2000;33(3):67-74
20. Wilkins JN. Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse. *Schizophrenia Bull* 1997;23(2):215-228
21. Conley RR. Olanzapine response in treatment refractory schizophrenic patients with a history of substance abuse. *Schizophrenia Research* 1998;33:95-101
22. Buckley FB. New antipsychotic agents : emerging clinical profiles. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl1):12-17
23. Collaborative working group on clinical trial evaluations. Adverses effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl12):17-22
24. Lader M. Some adverse effects of antipsychotics : prevention and treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60(12):18-21
25. Gauthier K. Les antipsychotiques atypiques dans le traitement de la manie aiguë associée à la maladie affective bipolaire & au trouble schizoaffectif. *Bulletin d'information. Centre d'information sur le médicament. Centre Hospitalier Universitaire de Québec* 2000;1(6):1-4
26. Tohen et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry*. 1999;156:702-9
27. Clinical Handbook, Glazer WG. Olanzapine and the new generation of antipsychotic agents :patterns of use. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl10):18-21
28. Keck PE, Strakowski SM and McElroy SL. The Efficacy of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Depressive Symptoms, Hostility, and Suicidality in Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 3):4-9

29. Olie JP, Ghaoui S, Bayle FJ. Les nouveaux antipsychotiques. *L'Encéphale* 1999;spII:52-60
30. Masand PS. Atypical antipsychotics for elderly patients with neurodegenerative disorders and medical conditions. *Psychiatric Annals* 2000;30(3):202-208
31. Landry P. L'hyponatrémie chez le patient psychiatrique. *Le Médecin du Québec* 2001;36(2):51-6
32. Expert consensus. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 11):1-72
33. Bouchard RH, Mérette C, Pourcher E, Demers MF, Villeneuve J, Roy-Gagnon MH, Gauthier Y, Cliche D, Labelle A, Filteau MJ, Roy MA, The Quebec Schizophrenia Study Group and M Maziade. A comparative longitudinal study of risperidone versus conventional neuroleptics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(3):295-304
34. Farde L, Nyberg S. Dosing determination for novel antipsychotic: a PET-based approach. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1998;2(Suppl 1):39-42
35. Marder S, Meibach R. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:825-835
36. Claus A, Bollen J, De Cuyper H, Eneman M, Malfroid M, Peuskens J, et al. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:295-305
37. Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, et al. Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:25-40
38. Hoyberg OJ, Fensbo C, Remvig J, Lingjaerde O, Sloth-Nielsen M, Salvesen I. Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:395-402
39. Miller DD. Review and management of clozapine side effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61(s8):14-17
40. Conley RR, Meltzer HY. Adverse events related to olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2000;61(s8):26-29
41. Velligan DI, Newcomer J, Pultz J, Csernansky J, Hoff AL, Manhurin R, Miller A. Improvement in cognitive functioning with long term quetiapine is superior to

- haloperidol. Presented at a meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco, 2000
42. Erechevsky L. New antipsychotics. Présentation Centre de recherche Université Laval Robert-Griffard, Automne 2000
  43. Masand PS. Side Effects of Antipsychotics in the Elderly. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 8):43-9
  44. Weiden PJ, Aquila R, Dalheim L, Standard JM. Switching antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl 10):63-72
  45. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldsten D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999;60(6):358-63
  46. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 1999;60(11):783-91
  47. Bouchard RH, Demers MF, Simoneau I, Alméras N, Villeneuve J, Mottard JP, Cadrin C, Lemieux I, Després JP. Atypical antipsychotics and cardiovascular risk in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):110-11
  48. Gaulin BD, Markowitz JS, Caley CF, Nesbitt LA, Dufresne RL. Clozapine-associated elevation serum triglycerides. *Am J Psychiatry* 1999;156(8):1270-2
  49. Dickson RA, Glazer WM. Neuroleptic induced hyperprolactinemia. *Schizo Research* 1999;S75-S86. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications : mechanism of action. *Schizo Research* 1999;35:S67-S73
  50. Pollock A, McLaren EH. Serum prolactin concentrations in patients taking neuroleptic drugs. *Clinical Endocrinology* 1998;49:513-516
  51. Popli A, Gupta S, Rangwani SR. Risperidone-induced galactorrhea associated with a prolactin elevation. *Annals of Clinical Psychiatry* 1998;10(1):31-33
  52. Allison DB, Fontaine KR, Moonseong H et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60(4):215-20
  53. Awad AG. Atypical antipsychotics, compliance and quality of life. European Psychiatric Association. Conference. Prague 2000
  54. Weiden P, Dickson RA. From Compliance to Alliance: Symposium. Canadian Psychiatric Association, Victoria 2000

55. Blackburn GL. Weight Gain and Antipsychotic Medication. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 8):36-41
56. Baptisa T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs : mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:3-16
57. Willet WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999;341(6):427-34
58. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Heyden DC, Schoenfeld DA, Gogg DC, Clozapine, diabetes mellitus, weight gain and lipid abnormalities : a five year naturalistic study, *Am J Psychiatry* 2000;157:975-81
59. Winans EA, Cohen LJ. Assessing clinical significance of drug interactions in psychiatry. *Psychiatric Annals* 1998;28(7):299-405
60. Bertilsson L, Dahl ML. Polymorphic drug oxidation. *CNS drugs* 1996;5(3):200-223
61. Byerly MJ, Devane L. Pharmacokinetics of clozapine and rispéridone: a review of recent literature. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:177-87
62. Zyprexa in: Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa: Association des pharmaciens du Canada;2000
63. Brown CS, Markowitz JS, Moore TH, Parker NG. Atypical antipsychotics. Part II : Adverse effects, drug interactions and costs. *Ann Pharmacother* 1999;33:210-217
64. Collège des Médecins. Traitement de la schizophrénie. Janvier 1999
65. Keks NA, Copolov DL, Burrows GD. Discontinuing antipsychotic therapy. A Practice guide. *CNS Drugs* 1995;4(5):351-356
66. Goldman LS. Medical illness in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 21):10-15
67. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Després JP. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 1996;64:685-93
68. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N, Bergeron J, Gaudet D, Tremblay G, Prud'homme D, Nadeau A, Després JP. Hypertriglyceridemic Waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense (LDL) in men) *Circulation* 2000;102:179-184