



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



**ANNEE 2018**

N°

LE SWITCH DES ANTIPSYCHOTIQUES : DE LA THÉORIE À LA PRATIQUE.  
FONDEMENTS PHYSIOPATHOLOGIQUES ET DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

**THESE**  
présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 5 octobre 2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par LENOIR Justine  
Né(e) le 20/11/1988  
à Chenôve



## **AVERTISSEMENT**

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



**ANNEE 2018**

N°

LE SWITCH DES ANTIPSYCHOTIQUES : DE LA THÉORIE À LA PRATIQUE.  
FONDEMENTS PHYSIOPATHOLOGIQUES ET DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

**THESE**  
présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 5 octobre 2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par LENOIR Justine  
Né(e) le 20/11/1988  
à Chenôve

Année Universitaire 2018-2019  
au 1<sup>er</sup> Septembre 2018

Doyen :  
Assesseurs :

**M. Marc MAYNADIÉ**  
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON  
Mme Laurence DUVILLARD

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

			Discipline
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
			(Retraite au 31 Décembre 2018)
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
			(Mise en disponibilité du 12 juin 2017 au 11 juin 2019)
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie

M.	Sylvain	<b>LADOIRE</b>	Histologie
M.	Gabriel	<b>LAURENT</b>	Cardiologie
M.	Côme	<b>LEPAGE</b>	Hépto-gastroentérologie
M.	Romarc	<b>LOFFROY</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	<b>LORGIS</b>	Cardiologie
M.	Jean-Francis	<b>MAILLEFERT</b>	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	<b>MANCKOUNDIA</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>MANFREDI</b>	Hépto-gastroentérologie
M.	Laurent	<b>MARTIN</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	<b>MASSON</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	<b>MAYNADIÉ</b>	Hématologie – transfusion
M.	Marco	<b>MIDULLA</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	<b>MOREAU</b>	Neurologie
M.	Klaus Luc	<b>MOURIER</b>	Neurochirurgie
Mme	Christiane	<b>MOUSSON</b>	Néphrologie
M.	Paul	<b>ORNETTI</b>	Rhumatologie
M.	Pablo	<b>ORTEGA-DEBALLON</b>	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	<b>PAGES</b>	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	<b>PETIT</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	<b>PHILIPPE</b>	Génétique
M.	Lionel	<b>PIROTH</b>	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	<b>QUANTIN</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	<b>QUENOT</b>	Réanimation
M.	Patrick	<b>RAY</b>	Médecine d'urgence
M.	Patrick	<b>RAT</b>	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	<b>REBIBOU</b>	Néphrologie
M.	Frédéric	<b>RICOLFI</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	<b>SAGOT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	<b>SAPIN</b>	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	<b>SMOLIK</b>	Médecine et santé au travail
M.	Éric	<b>STEINMETZ</b>	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	<b>THAUVIN</b>	Génétique
M.	Benoit	<b>TROJAK</b>	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	<b>VABRES</b>	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	<b>VERGÈS</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	<b>ZWETYENGA</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

## PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Bernard	<b>BONIN</b> (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	<b>CAMUS</b> (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Pneumologie
M.	Jean-Marie	<b>CASILLAS-GIL</b> (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Médecine physique et réadaptation
M.	Maurice	<b>GIROUD</b> (Surnombre jusqu'au 21/08/2019)	Neurologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES  
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			<b>Discipline Universitaire</b>
M.	Jean-Louis	<b>ALBERINI</b>	Biophysiques et médecine nucléaire
Mme	Lucie	<b>AMOUREUX BOYER</b>	Bactériologie
Mme	Shaliha	<b>BECHOUA</b>	Biologie et médecine du développement
M.	Benjamin	<b>BOUILLET</b>	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	<b>BRINDISI</b>	Nutrition
M.	Jean-Christophe	<b>CHAUVET-GELINIER</b>	Psychiatrie, psychologie médicale
Mme	Marie-Lorraine	<b>CHRETIEN</b>	Hématologie
M.	Damien	<b>DENIMAL</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Vanessa	<b>COTTET</b>	Nutrition
M.	Hervé	<b>DEVILLIERS</b>	Médecine interne
Mme	Ségolène	<b>GAMBERT-NICOT</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	<b>GEORGES</b>	Pneumologie
Mme	Françoise	<b>GOIRAND</b>	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	<b>GUENANCIA</b>	Cardiologie
Mme	Agnès	<b>JACQUIN</b>	Physiologie
M.	Alain	<b>LALANDE</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	<b>LEGRAND</b>	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	<b>LEMAIRE-EWING</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	<b>SAMSON</b>	Médecine interne
M.	Paul-Mickaël	<b>WALKER</b>	Biophysique et médecine nucléaire

**PROFESSEURS EMERITES**

M.	Laurent	<b>BEDENNE</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	<b>BESANCENOT</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	<b>BRUNOTTE</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)
Mme	Monique	<b>DUMAS-MARION</b>	01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Marc	<b>FREYSZ</b>	(01/03/2017 au 31/08/2019)
M.	Patrick	<b>HILLON</b>	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	<b>MARTIN</b>	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Pierre	<b>TROUILLOUD</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Jean-Noël	<b>BEIS</b>	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

**PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Didier	<b>CANNET</b>	Médecine Générale
M.	Gilles	<b>MOREL</b>	Médecine Générale
M.	François	<b>MORLON</b>	Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

Mme	Anne	<b>COMBERNOUX -WALDNER</b>	Médecine Générale
M.	Clément	<b>CHARRA</b>	Médecine Générale
M.	Benoît	<b>DAUTRICHE</b>	Médecine Générale
M.	Rémi	<b>DURAND</b>	Médecine Générale
M.	Arnaud	<b>GOUGET</b>	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

M.	Didier	<b>CARNET</b>	Anglais
M.	Jean-Pierre	<b>CHARPY</b>	Anglais
Mme	Catherine	<b>LEJEUNE</b>	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	<b>JEGO</b>	Biologie Cellulaire

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Mme	Marianne	<b>ZELLER</b>	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

## **PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE**

Mme	Marceline	<b>EVARD</b>	Anglais
Mme	Lucie	<b>MAILLARD</b>	Anglais

## **PROFESSEURS CERTIFIES**

Mme	Anaïs	<b>CARNET</b>	Anglais
M.	Philippe	<b>DE LA GRANGE</b>	Anglais
Mme	Virginie	<b>ROUXEL</b>	Anglais (Pharmacie)

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

M.	François	<b>GIRODON</b>	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	<b>KOHLI</b>	Immunologie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

M.	Mathieu	<b>BOULIN</b>	Pharmacie clinique
M.	Philippe	<b>FAGNONI</b>	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	<b>LIRUSSI</b>	Toxicologie
M.	Marc	<b>SAUTOUR</b>	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	<b>SCHMITT</b>	Pharmacologie



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

### **COMPOSITION DU JURY**

Président : Pr BONIN Bernard

Membres : Pr TROJAK Benoit

Dr CHAUVET-GELINIER Jean-Christophe

Dr CAPITAIN Jean-Pierre

Dr EYNAUD Cécile

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque*

## REMERCIEMENTS :

A Monsieur le Professeur Bernard BONIN,

Qui me fait l'honneur de présider ce jury,

Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse et profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Benoit TROJAK,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jean-Christophe CHAUVET-GELINIER,

Pour avoir accepté de diriger ce travail,

Je vous remercie de m'avoir permis de le réaliser.

A Monsieur le Docteur Jean-Pierre CAPITAIN,

Pour avoir dirigé mon mémoire et accepté de participer à mon jury,

Merci pour tout ce que vous m'avez appris en travaillant à vos côtés.

A Madame le Docteur Cécile EYNAUD,

Pour avoir accepté de participer à mon jury et pour ton soutien depuis presque deux ans. Je suis très contente de continuer à travailler avec toi.

A Madame le Docteur Muriel ROY, Madame le Docteur Jacqueline LAVAULT, Monsieur le Docteur Pascal HERAIL pour m'avoir permis de progresser à vos côtés.

A Monsieur le Docteur Guillaume CHABRIDON,

Pour ton soutien et tout ce que tu m'as appris, je te dois beaucoup, je ne te remercierai jamais assez.

A Monsieur le Docteur Philippe RAYMONDET,

Pour m'avoir aidée dans la réalisation de ce travail.

A ma Maman, je me rappellerai toujours de « France Gall » pour aller aux épreuves du bac, du jour de mes résultats de P1 avec toi ! J'ai la chance d'avoir une maman extraordinaire...Merci pour ton soutien durant toutes ces années, je t'aime.

A mon Papa, merci pour ton investissement, toutes les heures que tu as passé à me faire travailler, la rigueur que tu m'as inculquée, depuis le « premier contrôle de mathématiques » jusqu'à aujourd'hui. Je n'y serais jamais arrivée sans toi...

A Arthur et Agathe, ce lien si fort qui nous unis tous les trois, merci d'avoir supporté votre grande sœur à chaque examen, je vous aime.

A Sarah, ma belle-sœur et amie, j'ai beaucoup de chance de t'avoir.

A Mamy, Grand-père et Grand-mère pour votre présence et votre soutien,  
A Papy, j'aurais voulu que tu sois présent en ce jour si important.

A ma Clémence chérie, ma meilleure amie, pour ta présence depuis toutes ces années. Aujourd'hui, je peux même dire que nous faisons partie de la même famille et j'en suis très heureuse.

A Camille et Paulina, mes plus belles rencontres, une amitié parfaite depuis la deuxième année de médecine, des moments précieux dans notre « cocon » à toutes les trois. Inutile de vous rappeler que je vous Aime très fort.

A Yanni, mon ami depuis tant d'années, mon colloc, tu as toujours su trouver les mots, une des plus belles personnes que je connaisse, merci pour tous ces moments, tu es génial.  
Sans oublier Lolo et JB mes deux autres collocs du 33 Boulevard de l'U.

A Laurène, Laure et Marion, Nath des supers co-internes et amies. L'internat n'aurait pas été le même sans vous.

A tous mes autres co-internes pour tous ces bons moments et votre réassurance avant chaque garde !

A toute l'équipe de l'unité Camille Claudel : Nathalie, Léa, Mumu, Chacha, Charlène, Virginie, Charline, Véro, Odette, Anne, Céline, Val et j'en oublie...pour m'avoir soutenue et supportée ! ça a été un plaisir de travailler avec vous...

A toute l'équipe de l'unité Van-Gogh : Anne, Fabienne, Hafida, Iman, Sarah, Carine, Dorine, Mélanie, Sidi, Cyrille, Rémi, Sylvain, Pierre, Pascal, Fabien, Sonia, Morgan et j'en oublie... Je suis très heureuse de continuer à travailler avec vous.

A Gisou, la meilleure des assistantes sociales,

A Brigitte, ma secrétaire du secteur 2,

A Brigitte, Virginie et Emile, les psychologues du secteur 2, pour ce que vous m'avez appris.

A Magali, ma secrétaire chérie adorée et Amie. Merci pour ton soutien et ton aide pour la mise en page de mon mémoire et de ma thèse.

## Table des matières

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>17</b>
<b>I. LE CONCEPT DE LA SCHIZOPHRENIE / HETEROGENEITE DES PSYCHOSES .....</b>	<b>19</b>
1. Aspects cliniques .....	19
2. Circuits cérébraux impliqués / physiopathologie de la schizophrénie .....	20
2.1. La voie dopaminergique mésolimbique .....	21
2.2. La voie dopaminergique mésocorticale.....	21
2.3. La voie dopaminergique nigrostriée.....	22
2.4. La voie dopaminergique tubéro-infundibulaire .....	22
2.5. « default-mode network » / DMN.....	22
2.5.1. Généralités .....	22
2.5.2. DMN et hallucinations .....	23
2.5.3. Complexité du dysfonctionnement du DMN dans la schizophrénie .....	24
2.6. Kétamine, glutamate et symptomatologie psychotique/hypothèse glutamatergique .....	25
<b>II. L'APPORT DES ANTIPSYCHOTIQUES.....</b>	<b>27</b>
1. Evolution de la classification .....	27
1.1. Historique de la classification .....	27
1.2. Classification selon la structure chimique .....	29
1.2.1. Neuroleptiques de première génération.....	29
1.2.2. Neuroleptiques de seconde génération ou atypiques .....	30
1.3. Classification des « pines » et de « dones » (12) .....	31
2. Origine de l'atypicité / hypothèse au niveau pharmacologie moléculaire.....	33
3. Notion de Ki, K(on/off), quotient (D2/H1).....	37
4. Apport des antipsychotiques à action prolongée (APAP).....	41
5. Les traitements futurs de la schizophrénie .....	43
5.1. AMPAkines .....	43
5.2. Antagonistes présynaptiques / agonistes post synaptiques mGluR.....	43
5.3. Agonistes de la glycine .....	43
5.4. Inhibiteurs GlyT1 .....	44
5.5. Approche cellulaire et moléculaire / notion de stress oxydatif (45) .....	44
<b>III. POURQUOI CHANGER D'ANTIPSYCHOTIQUE ?.....</b>	<b>46</b>
1. Les problèmes de tolérance .....	46
2. La résistance aux antipsychotiques .....	49
2.1. La notion de schizophrénie résistante (45) .....	49
2.2. Définitions .....	49
2.2.1. Hétérogénéité des définitions et types de résistances .....	50
2.2.2. En pratique clinique.....	50
2.3. Les critères de Kane (71) .....	51
3. Les causes possibles de résistance au traitement antipsychotique .....	52
3.1. La défaillance pharmacocinétique.....	52
3.2. La défaillance pharmacodynamique.....	53
4. Conduite à tenir devant une résistance aux antipsychotiques .....	54
4.1. Clozapine et schizophrénie résistante.....	54

4.1.1. Généralités .....	54
4.1.2. Autres propriétés de la clozapine .....	55
5. Concept de polypharmacie antipsychotique .....	56
<b>IV. LE SWITCH DES ANTIPSYCHOTIQUES EN PRATIQUE .....</b>	<b>59</b>
1. Les équivalences entre les antipsychotiques .....	59
1.1. Différentes méthodes .....	59
1.1.1. L'équivalent chlorpromazine/chlorpromazine équivalent (CPZeq) .....	60
1.1.2. Doses quotidiennes définies / Doses moyennes classiques / Defined Daily Doses / The DDD method .....	61
1.1.3. Méthodes de consensus .....	62
2. Les risques potentiels des relais entre antipsychotiques .....	65
2.1. Les paramètres à prendre en compte lors de la commutation d'antipsychotiques .....	65
2.1.1. La demi-vie des antipsychotiques : .....	65
2.1.2. L'affinité des antipsychotiques concernés pour les divers récepteurs .....	65
2.2. Les symptômes de sevrage / retrait .....	66
2.3. Les syndromes de rebond / blocage .....	67
2.4. Les syndromes d'hypersensibilité .....	67
2.4.1. Les dyskinésies tardives .....	67
2.4.1.1. Généralités .....	67
2.4.1.2. Hypothèses physiopathologiques des TMTA .....	68
2.4.2. La psychose d'hypersensibilité .....	69
3. Les stratégies pour diminuer les effets rebonds .....	73
4. Les différentes modalités de commutation .....	73
4.1. Le passage en plateau = la commutation progressive .....	73
4.2. Le passage direct = la commutation brusque .....	74
4.3. La technique du chevauchement = « cross tapering » = titration croisée .....	75
4.4. Recommandations pour la commutation d'antipsychotiques .....	77
4.4.1. Généralités .....	77
4.4.2. Fréquence de la commutation d'antipsychotique .....	77
4.4.3. Contre-indications possibles à la commutation d'antipsychotiques (119) ..	78
4.5. Cas particulier de l'aripiprazole .....	79
4.6. Cas particulier de la clozapine .....	82
4.7. Synthèse / résumé / éléments de guidance pour la commutation .....	83
5. L'application « le switch » .....	86
5.1. Intérêts .....	86
5.2. Modalités d'utilisation .....	86
5.3. Vignette clinique .....	87
6. Les autres applications .....	90
6.1. « Psychiatrinet » .....	90
6.2. « SwitchRX » .....	91
<b>CONCLUSIONS .....</b>	<b>92</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>96</b>

## Liste des figures

Figure 1 : Les différentes voies dopaminergiques.....	21
Figure 2 : Commutation dynamique entre les réseaux cérébraux (17).....	23
Figure 3 : activité du DMN en IRMf.....	24
Figure 4 : Réduction significative des zones de substances grises chez les patients schizophrènes par rapport aux témoins (25) .....	25
Figure 5 : Récepteurs NMDA hypofonctionnels et symptômes positifs de la schizophrénie (12) .....	26
Figure 6 : Structure chimique des neuroleptiques (29).....	29
Figure 7 : Structure chimique des neuroleptiques(29).....	30
Figure 8 : Représentation qualitative et semi quantitative des propriétés de liaison des récepteurs (12).....	31
Figure 9 : Liaison des antipsychotiques atypiques aux récepteurs 5HT2A (12) .....	32
Figure 10 : Stabilisation du signal dopaminergique(35).....	36
Figure 11 : Hypothèses de l'atypicité des antipsychotiques.....	37
Figure 12 : Equation de liaison d'un médicament (D) à son récepteur (R) (34) .....	38
Figure 13 : Rapport Koff/Kon .....	40
Figure 14 : Modèle de résistance dans la schizophrénie (70) .....	51
Figure 15 : Absence de réponse et violence : seuils hypothétiques pour un effet des médicaments (12) .....	57
Figure 16 : Absence de réponse et violence : polypharmacie (12).....	57
Figure 17 : La voie nigro-striale et les neurones dopaminergiques .....	68
Figure 18 : Phénomène d'« up-regulation» .....	70
Figure 19 : Occupation des récepteurs D2 sans et après traitement prolongé par antipsychotiques (112).....	71
Figure 20 : types de stratégies pour la commutation d'antipsychotiques (115).....	75
Figure 21 : Stratégies pour la commutation d'antipsychotiques (116).....	76
Figure 22 : Remplacement d'une « done » par l'aripiprazole (12).....	80
Figure 23: Remplacement d'une « pine » par l'aripiprazole (12).....	80
Figure 24 : Remplacement de l'aripiprazole par une « done » (12).....	81
Figure 25 : Remplacement de l'aripiprazole par une « pine » (12) .....	81
Figure 26 : Arrêt de la clozapine (12) .....	82
Figure 27 : Profil pharmacologique et affinités réceptologiques de la clozapine (12) .....	83
Figure 28 : Exemple de commutation de la clozapine vers l'amisulpride (124).....	88
Figure 29 : Exemple de commutation de la clozapine vers l'amisulpride (124).....	89
Figure 30: Exemple de commutation de l'olanzapine vers l'aripiprazole (125).....	90
Figure 31 : Exemple de commutation de l' olanzapine vers l'aripiprazole (126) .....	91

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Affinités ( $K_i$ , nM) des agents antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux (29) .....	38
Tableau 2 : Equivalences de doses pour 1mg d'olanzapine .....	63
Tableau 3 : Temps de demi-vie des différents antipsychotiques .....	65
Tableau 4 : Avantages et inconvénients des différentes stratégies de commutation d'antipsychotiques .....	76

## Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché  
AMPA : Acide propionique- $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5méthyl-4-isoxazole  
AP : Antipsychotique  
APA : American Psychiatric Association  
APAP : Antipsychotiques à action prolongée  
APG : Antipsychotique de première génération  
ASG : Antipsychotique de seconde génération  
ATC: Anatomical Therapeutic Chemical  
ATP: Acide triphosphate  
BDNF: Brain derived nerve factor  
BOLD: Blood-oxygen-level dependent  
BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale  
CATIE: Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness  
CGI: Clinical Global Impressions  
CMPSY : Collège Méditerranéen de Psychiatrie  
CPZeq : Chlorpromazine equivalent  
CYP4 50 : Cytochrome P450  
D2 : Récepteur dopaminergique 2  
DDD: Defined daily doses  
DMN: Default Mental Network  
DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux  
DTI : Imagerie du tenseur de diffusion  
IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle  
NICE : National Institute for Health and Care Excellence  
MnSOD : Manganèse superoxide-dismutase  
NMDA : N-méthyl-D-aspartate  
NGF : Nerve-Growth-Factor  
OMS: Organisation Mondiale de la Santé  
PETscan : Tomographie par émission de positons  
PIB : Produit intérieur brut

SD : Standard Deviation

SEP : Symptômes extra pyramidaux

TMTA : Troubles moteurs tardifs induits par antipsychotiques

WM : Working Memory

## INTRODUCTION

La schizophrénie est une maladie psychiatrique complexe du fait de la multiplicité des symptômes, engendrant des complications à la fois pour le patient et son entourage.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Il s'agit de la huitième maladie la plus invalidante et elle affecte plus de 23 millions de personnes dans le monde (1).

En France, on dénombre environ 600 000 personnes atteintes de schizophrénie avec 10 000 nouveaux cas par an. En termes de dépense de santé, c'est 1,1% de la dépense nationale et 12°/000 du Produit Intérieur Brut (PIB). Les soins hospitaliers constituent le principal poste de coût pour le système sanitaire (médiane=67%). Le coût associé à la perte de productivité est le principal poste de coût de la maladie (médiane= 25°/000 du PIB) (2).

La prise en charge de la pathologie est alors un véritable enjeu de santé publique.

Comme dans toute maladie chronique, nous aspirons à un traitement curateur qui serait dans le cas de la schizophrénie, une molécule antipsychotique « idéale » susceptible de faire disparaître l'essentiel des phénomènes délirants et autres symptômes de désorganisation et d'altération cognitive. Or malgré les avancées pharmacologiques, nous restons confrontés à des problèmes de résistances et de tolérances des traitements médicamenteux, ce qui nous amène, en pratique clinique, à faire des commutations d'antipsychotiques. Comment pourrait-on définir une stratégie thérapeutique idéale ?

A notre sens, elle devrait prendre en compte quatre dimensions essentielles, à savoir (3) :

- Un effet pharmacodynamique pléiotrope, modulant la transmission dopaminergique,
- Un effet multidimensionnel, c'est-à-dire prenant en charge les quatre dimensions symptomatiques de la schizophrénie,
- Un effet susceptible de modifier à long terme le cours évolutif de la maladie, avec l'existence de deux modèles pouvant expliquer les anomalies de l'organisation cérébrale chez les patients schizophrènes. Il s'agit du modèle neurodéveloppemental avec l'existence d'une susceptibilité génétique associé à un facteur environnemental précoce (infection, toxique...) et du modèle neurodégénératif qui repose quant à lui

sur des arguments en faveur de l'existence d'altérations des circuits neuronaux et d'un processus de mort neuronale par apoptose (4). D'un point de vue thérapeutique, l'objectif des traitements pharmacologiques vise à ralentir le processus neurodégénératif et à modifier le cours évolutif de la maladie,

- Un rapport bénéfice /risque optimal.

Une étude naturaliste longitudinale (5) a établi qu'environ un tiers des patients souffrant de schizophrénie bénéficiaient d'un relais par un deuxième antipsychotique au cours de l'année suivant leur inclusion dans l'étude. Si les changements d'antipsychotiques sont fréquents, les essais randomisés actuels sont insuffisants pour préciser les différentes modalités de « switch » et les recommandations publiées s'appuient essentiellement sur des connaissances pharmacocinétiques et la description de cas cliniques (6) (7).

En effet, un certain nombre de patients semblent résistants à la thérapeutique, ce qui entraîne des rechutes et augmente le nombre et les durées d'hospitalisations, et, par conséquent, nous incite à modifier les traitements antipsychotiques.

Préalablement, il semble important de rappeler de manière précise, comment les traitements antipsychotiques agissent au niveau des transmissions biochimiques neuronales afin de bloquer les bonnes connexions en fonction des symptômes, des contre-indications, des effets indésirables et des attentes de chaque patient par rapport au traitement.

La plus grande partie de ce travail de thèse sera consacrée au changement du traitement antipsychotique également appelé « switch ». Nous verrons que plusieurs raisons nous conduisent à changer de traitement (effets secondaires importants ou encore insuffisance de la réponse thérapeutique), l'objectif ultime restant l'amélioration de la qualité de vie du patient.

Nous détaillerons les différentes modalités de relais entre antipsychotiques en nous appuyant sur un rationnel pharmacologique solide.

Enfin nous rediscuterons des indications du traitement antipsychotique dans la schizophrénie ainsi que l'écart relatif entre les préconisations théoriques et la pratique clinique.

# I. LE CONCEPT DE LA SCHIZOPHRENIE / HETEROGENEITE DES PSYCHOSES

## 1. Aspects cliniques

Il apparaît utile de rappeler quelques notions sur les dimensions symptomatiques de la schizophrénie avant d'aborder la question thérapeutique. La psychose est une entité syndromique, c'est à dire un ensemble de symptômes que l'on retrouve dans divers troubles psychiatriques sans pour autant qu'elle soit considérée comme un diagnostic à part entière au sein du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM). La schizophrénie représente la forme la plus fréquente et la mieux connue des psychoses mais n'est pas synonyme de psychose.

Pour faire un parallèle avec des notions de médecine « somatique », la schizophrénie pourrait être comparée à l'anémie en hématologie ; en effet de la même manière qu'il existe plusieurs types d'anémies (ferriprive, macrocytaire, normocytaire...), on considère qu'il existe plusieurs formes de schizophrénies. En fait, il s'agit d'une pathologie à plusieurs visages rassemblés, pour l'instant, en une seule entité nosologique intitulée « schizophrénie » (8).

Par définition, selon le DSM-5 la schizophrénie est un trouble qui doit :

- Perdurer au moins six mois
- Et comprendre pendant au moins un mois :
  - Des idées délirantes,
  - Des hallucinations,
  - Un discours désorganisé,
  - Un comportement extrêmement désorganisé ou catatonique,
  - ou des symptômes négatifs (9).

En ce qui concerne la Classification Internationale des Maladies (CIM), l'OMS a publié la CIM-11 en juin 2018. Elle sera présentée à l'Assemblée Mondiale de la Santé en mai 2019, pour adoption par les états membres et entrera en vigueur en janvier 2022.

En ce qui concerne le statut des troubles psychotiques dans la CIM-11, les caractéristiques diagnostiques retenues sont les suivantes :

→ Au moins un des éléments suivants : délires, troubles de la conscience de soi (par ex. pensée imposée ou retrait), hallucinations, troubles du cours de la pensée, et un symptôme additionnel parmi une liste longue,

→ Maintien d'une durée d'un mois pour la phase symptomatique,

→ Pas de nécessité de handicap fonctionnel,

→ Suppression des sous-types (par ex. paranoïde, hétérophrénique...),

→ Qualification de l'évolution pour distinguer les premiers épisodes des épisodes multiples, indication de la phase actuelle (p. ex. rémission partielle ou complète),

→ Qualification des symptômes actuels : positifs, négatifs, dépressifs, maniaques, psychomoteurs, handicap cognitif (10) (11).

## **2. Circuits cérébraux impliqués / physiopathologie de la schizophrénie**

Nous pouvons formuler l'hypothèse que les différents symptômes de schizophrénie sont régulés par des régions cérébrales spécifiques. Autrement dit, il existe une correspondance entre chaque symptôme et un dysfonctionnement possible des réseaux cérébraux. Ce modèle offre une vision assez simpliste et réductionniste dans la mesure où chaque région cérébrale a plusieurs fonctions, et chaque fonction est nécessairement en lien avec plus d'une région cérébrale (12). L'implication du système dopaminergique dans la schizophrénie a été postulée dès 1963 par Carlsson et Lindqvist (13) . Nous rappelons brièvement les cinq réseaux dopaminergiques cérébraux clefs impliqués dans la schizophrénie.

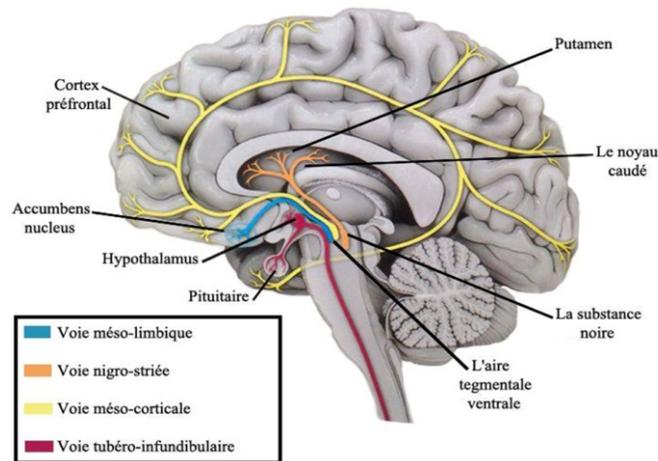


Figure 1 : Les différentes voies dopaminergiques

### **2.1. La voie dopaminergique mésolimbique**

Le réseau dopaminergique mésolimbique correspond à la projection de fibres issues de l'aire tegmentale ventrale du tronc cérébral jusqu'aux terminaisons axonales du noyau accumbens dans le striatum ventral. L'hyperactivité de cette voie serait à l'origine entre autres, des symptômes positifs de psychose tels que les syndromes délirants et les hallucinations. Nous ne connaissons pas à l'heure actuelle la cause de cette hyperactivité dopaminergique mésolimbique mais les hypothèses actuelles soutiennent qu'il s'agirait d'une conséquence en aval d'une perturbation du cortex préfrontal et de l'activité glutamatergique hippocampique (12).

### **2.2. La voie dopaminergique mésocorticale**

On distingue la voie mésocorticale qui se rend vers le cortex préfrontal dorsolatéral et celle qui se projette vers le cortex préfrontal ventromédian. La première est impliquée dans les symptômes cognitifs et dans certains symptômes négatifs de la schizophrénie : l'hypoactivité de cette voie entraînerait l'expression de ces symptômes. La seconde est impliquée quant à elle dans les symptômes affectifs et dans d'autres symptômes négatifs de la schizophrénie. Là encore, une hypoactivité dopaminergique serait impliquée.

### **2.3. La voie dopaminergique nigrostriée**

Elle se projette des corps cellulaires dopaminergiques de la substance noire du tronc cérébral par des axones aux ganglions de la base ou du striatum et fait partie du système nerveux extrapyramidal impliqué dans le contrôle des mouvements. Un déficit en dopamine peut entraîner un syndrome parkinsonien, une akathisie ou bien encore une dystonie. A l'inverse, on pense que l'hyperactivité dopaminergique au niveau de cette voie serait responsable des mouvements de type hyperkinétique tels que les dyskinésies.

### **2.4. La voie dopaminergique tubéro-infundibulaire**

Elle est constituée par les neurones dopaminergiques qui se projettent de l'hypothalamus vers la partie antérieure de l'hypophyse. Habituellement, ces neurones sont actifs et inhibent la sécrétion de prolactine. En cas de lésion ou encore après la prescription de substances tels des antipsychotiques qui bloquent les récepteurs dopaminergiques D2, les taux de prolactine peuvent s'élever et sont alors responsables d'une galactorrhée, d'une aménorrhée ou encore de troubles sexuels.

### **2.5. « default-mode network » / DMN**

#### **2.5.1. Généralités**

Les progrès des neurosciences cognitives ont permis de mettre en avant l'importance des troubles de la conscience dans les psychoses schizophréniques, notamment les fonctions sous-tendues par le cerveau au repos. Marcus Raichle a ainsi introduit le concept de réseau de repos conscient qu'il a appelé « *default-mode network* » (DMN) ou « *réseau du mode par défaut* » (14). Le DMN est constitué par la coalition de régions frontopariétales, fortement connectées fonctionnellement au repos par une oscillation à basse fréquence. Il se désengage quand le sujet réalise une tâche cognitive. Ce réseau est sous la dépendance d'une croissance non linéaire de l'épaisseur corticale (dont le pic se situe à la puberté) (15), ainsi que des faisceaux de substance blanche à longue distance de maturation lente comme le cingulum, reliant les régions antérieures et postérieures du réseau. Cette maturation lente rend le DMN

particulièrement vulnérable à des troubles neurodéveloppementaux tels que la schizophrénie (16).

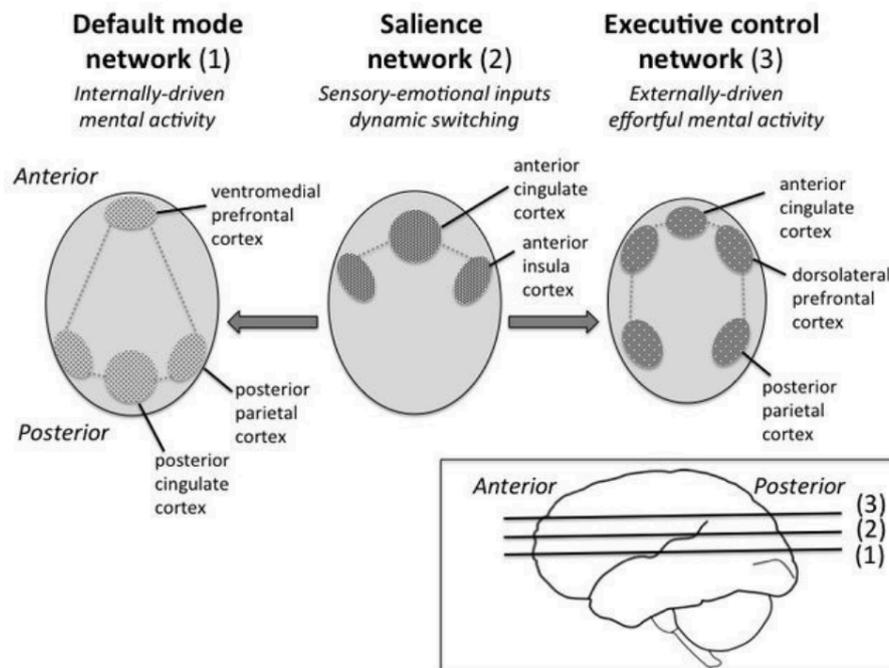


Figure 2 : Commutation dynamique entre les réseaux cérébraux (17)

### 2.5.2. DMN et hallucinations

L'imagerie cérébrale fonctionnelle (Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle/IRMf et la Tomographie par Emission de Positons/TEPscan) a permis ces dernières années de mieux comprendre ce qui est modifié dans le cerveau d'un patient souffrant d'hallucinations. Tout d'abord, rappelons que l'IRMf repose sur la mesure du signal BOLD (« *blood-oxygen-level dependent* » ou « *dépendant du niveau d'oxygène sanguin* ») qui reflète les variations locales et transitoires de la quantité d'oxygène transportée par l'hémoglobine en fonction de l'activité neuronale du cerveau. Ainsi, des études ont permis de montrer qu'il existe une opposition de phase entre le déroulement temporel du signal IRMf dans les régions hyperactivées durant l'hallucination et celui du réseau de repos conscient (18). En d'autres termes, quand le signal BOLD augmente significativement dans les régions sensorielles associatives, le DMN se désengage et ce de manière corrélée à la sévérité des hallucinations (16).

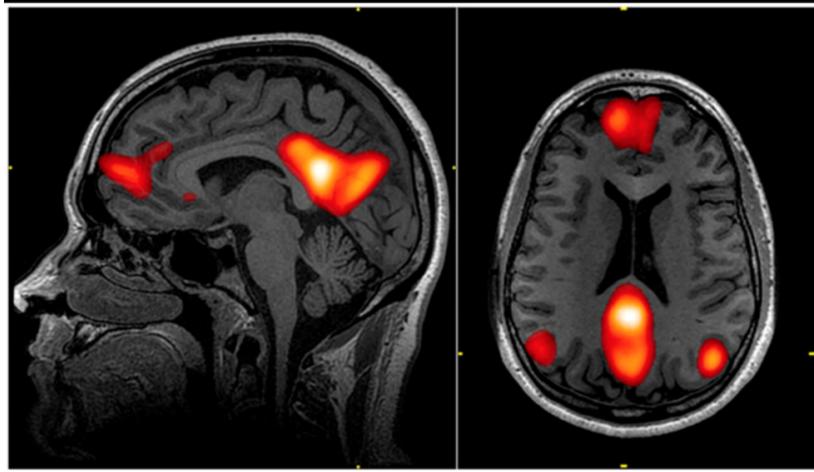


Figure 3 : activité du DMN en IRMf

### 2.5.3. Complexité du dysfonctionnement du DMN dans la schizophrénie

Les études des dix dernières années ont documenté un dysfonctionnement du réseau DMN dans la schizophrénie, mais ces dernières suggèrent des résultats complexes. En 2007, Harrison et al. (19) ont constaté que les patients souffrant de schizophrénie présentaient une plus grande désactivation que les sujets témoins dans les ganglions médians antérieurs et postérieurs du DMN au cours d'une tâche nécessitant une suppression de réponses, c'est-à-dire une tâche exécutive.

En revanche, d'autres auteurs tels que Kim et al. (20) ont rapporté un échec de la désactivation lors de l'exécution d'une tâche de mémoire de travail (« *Working Memory* »/WM) ou encore lors de l'exécution d'une tâche *n-back* dans l'étude de Whitfield-Gabrieli et al. .

Dans leur étude, Whitfield-Gabrieli et al. ont fait l'hypothèse que le réseau par défaut serait hyperactif (c'est-à-dire non répressif) et hyperconnecté chez les patients schizophrènes, et dans la mesure où cette hyperactivation ou hyperconnectivité serait basée sur des facteurs de risque génétiques, hyperactif ou hyperconnecté chez les parents au premier degré de personnes atteintes de schizophrénie (21).

Enfin, un schéma mixte d'anomalies a également été rapporté, avec des patients schizophrènes présentant une plus grande désactivation du cortex frontal médian et du gyrus para-hippocampique mais un échec de désactivation du précuneus et du cortex cingulaire postérieur lors de tâches sollicitant la fonction du cortex préfrontal (22) .

D'un point de vue structurel cette fois, deux études ont trouvé des preuves d'anomalies dans des régions dysfonctionnelles du réseau DMN.

Brièvement, Camchong et al. en 2009 ont identifié une anomalie de connectivité fonctionnelle dans le nœud antérieur du DMN, ainsi qu'une anisotropie fractionnelle réduite sur l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) dans la substance blanche sous-jacente à cette zone (23). Pomarol-Clotet et al. en 2010 ont constaté que les réductions du volume de substance grise dans un groupe de patients schizophrènes chroniques prédominaient dans le cortex frontal médian (24) (25).

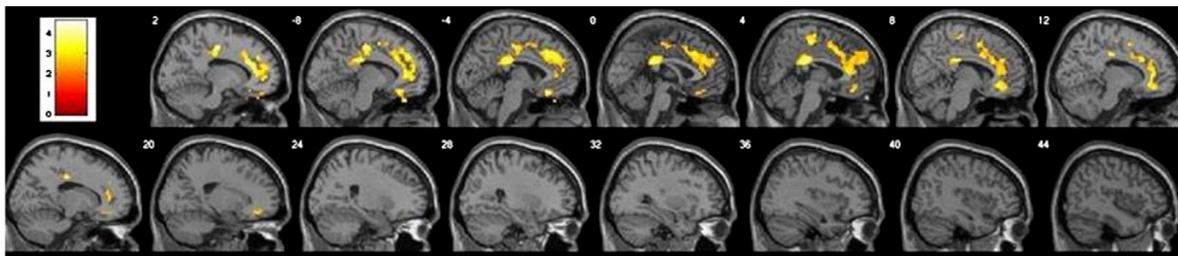


Figure 4 : Réduction significative des zones de substances grises chez les patients schizophrènes par rapport aux témoins (25)

## ***2.6. Kétamine, glutamate et symptomatologie psychotique/hypothèse glutamatergique***

Il convient en premier lieu de préciser une des hypothèses actuelles majeures sur les origines de la schizophrénie qui suppose l'existence d'un hypofonctionnement de l'activité de ces récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) secondaire à des anomalies lors de la mise en place des synapses glutamatergiques NMDA durant le développement (12).

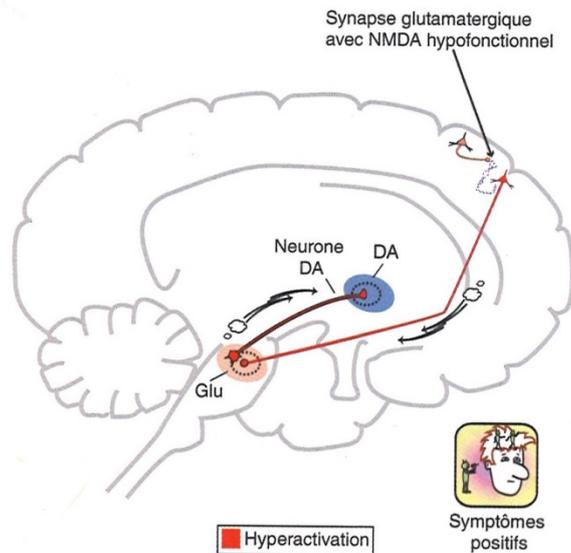


Figure 5 : Récepteurs NMDA hypofonctionnels et symptômes positifs de la schizophrénie (12)

La kétamine entraîne une série de symptômes (24) intégrant à la fois des symptômes positifs (jusqu'à l'élaboration d'idées de persécution), des symptômes négatifs (affects émoussés), des symptômes du registre de la désorganisation (difficulté à maintenir l'attention, impression de fuite des idées, voire de vol de la pensée) et des symptômes cognitifs. Partant de ce constat, nous pourrions penser que la kétamine est une substance dopaminergique, or il s'agit d'un antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA. Certes une hyperdopaminergie a été mise en évidence sous kétamine, mais les résultats sont contradictoires, et surtout l'administration d'antagonistes dopaminergiques purs ne corrige pas ou peu les effets psychomimétiques de la kétamine.

En revanche certains antipsychotiques atypiques tels que la clozapine semblent le faire, de même que la lamotrigine, un antiépileptique utilisé à visée thymorégulatrice (26). Cette dernière, régulant la libération de glutamate, l'hypothèse a été formulée d'une augmentation secondaire de la libération de glutamate sous kétamine, liée à son action sur les récepteurs NMDA présynaptiques.

Cette libération secondaire de kétamine agirait sur les récepteurs acide propionique- $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5méthyl-4-isoxazole (AMPA) postsynaptiques (16) (27).

## II. L'APPORT DES ANTIPSYCHOTIQUES

Depuis leur introduction au début des années 1950 par Delay et Deniker (28) , les troubles psychotiques de l'adulte représentent la principale indication des traitements antipsychotiques. Ces derniers, autrefois communément appelés neuroleptiques du fait des effets secondaires neurologiques que l'on considérait induits par ces traitements de première génération. On distingue les antipsychotiques conventionnels d'une part ou de première génération et d'autre part, les atypiques ou de deuxième génération, les plus récents.

Néanmoins, le terme d' « antipsychotiques atypiques » (APA) est mal choisi, puisqu'ils sont aussi utilisés comme traitement à la fois des phases maniaques et dépressives du trouble bipolaire, comme traitement potentialisateurs lors des dépressions résistantes et « hors autorisation de mise sur le marché (AMM) » dans diverses autres pathologies telles que les troubles anxieux résistants aux traitements (12). Nous proposons ici un rappel sur les différents types de traitements antipsychotiques avant de nous investir précisément sur la commutation de ces derniers.

### 1. Evolution de la classification

On peut classer les neuroleptiques en fonction de plusieurs types de critères : selon leurs effets cliniques ou selon leur structure chimique.

#### 1.1. *Historique de la classification*

Nous ne détaillerons pas les nombreuses classifications mais rappellerons les points essentiels qui ont marqué l'évolution des traitements antipsychotiques.

A partir de la chlorpromazine (Largactil®) une nouvelle famille thérapeutique allait naître, la classe des neuroleptiques, terme choisi par Delay et Deniker pour dire « *qui prend le nerf* ».

En 1957, ils proposaient tous deux une définition des neuroleptiques jusqu'à ce jour non contredite (28) :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice,
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation,
- Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques,
- Production de symptômes extrapyramidaux et végétatifs,
- Effets sous corticaux prédominants.

Ils ont également décrit des indications thérapeutiques nuancées selon les formes de schizophrénie. Dans les formes agitées et délirantes, la chlorpromazine était envisagée en première intention ; dans les formes avec adynamie et/ou indifférence, la reserpine ou tout autre traitement susceptible de déclencher des manifestations excitomotrices était utilisée en première intention (29).

En 1960, Lambert a proposé la première classification thérapeutique des neuroleptiques , utile pour distinguer les agents les plus « incisifs » versus les plus « sédatifs » (30).

C'est en 1962 que A. Carlsson a montré l'action antagoniste dopaminergique de ces molécules parmi lesquelles figurait l'halopéridol.

## 1.2. Classification selon la structure chimique

### 1.2.1. Neuroleptiques de première génération

Brièvement, nous rappelons les quatre principales classes avec (29) :

- Les phénothiazines (caractérisées par un noyau tricyclique associé à une chaîne latérale liée à l'atome d'azote du noyau central ; outre son rôle important dans l'activité antipsychotique, cette chaîne détermine également l'affinité de la molécule pour les récepteurs à l'histamine, l'acétylcholine ou la noradrénaline),
- Les butyrophénones (dont le chef de file est l'halopéridol),
- Les thioxanthènes (résultant de modifications apportées au noyau des phénothiazines),
- Les benzamides (dont le chef de file est le sulpiride).

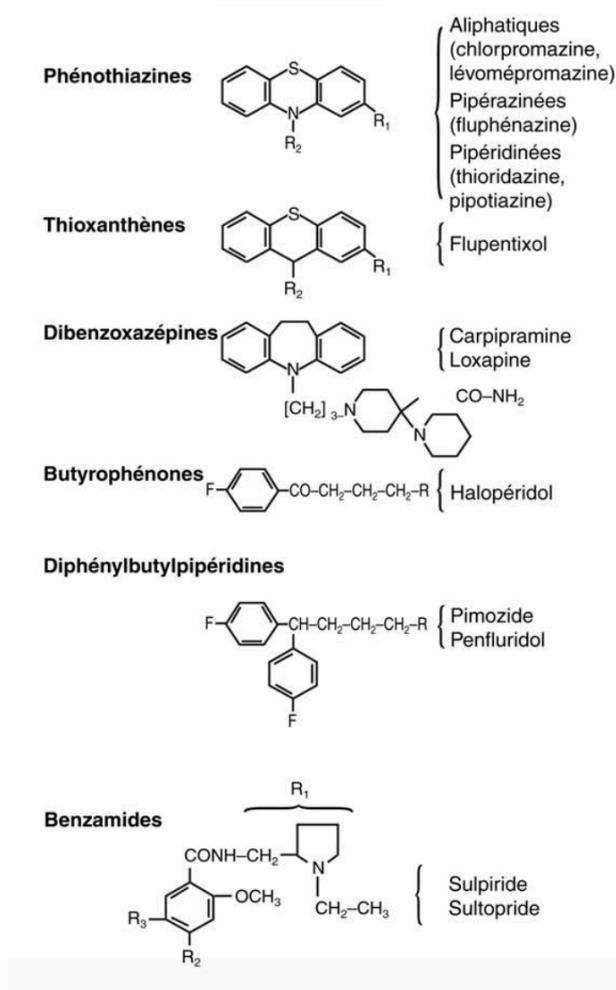


Figure 6 : Structure chimique des neuroleptiques (29)

### 1.2.2. Neuroleptiques de seconde génération ou atypiques

Ils appartiennent aux classes principales suivantes (29) :

- Les dibenzodiazépines et dérivés (clozapine, olanzapine et quétiapine, qui ont une structure chimique proche de celle des phénothiazines) ; elles possèdent des effets incisifs très marqués, associés à des effets sur la symptomatologie négative ainsi que des effets sédatifs et des effets secondaires métaboliques,
- Les benzisoxazoles (rispéridone, structures bicycliques apparentées aux butyrophénones)
- Les imidazolidinones (sertindole)

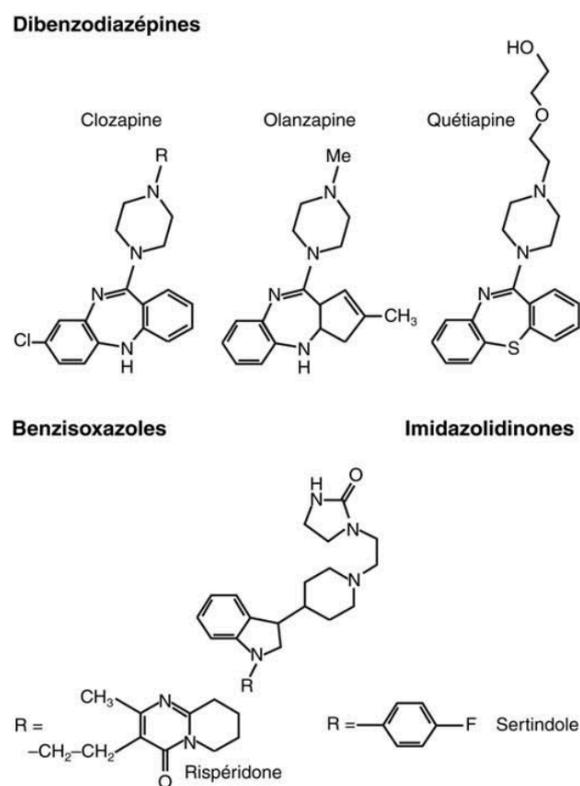


Figure 7 : Structure chimique des neuroleptiques(29)

### 1.3. Classification des « pines » et de « done » (12)

Cette classification récente a été élaborée par le Docteur Stephen M. Stahl. Ici les propriétés pharmacologiques de chaque antipsychotique sont uniquement décrites de la manière suivante :

- Les « pines » (clozapine, olanzapine, quétiapine, asénapine)
- Les « done » (rispéridone, palipéridone, ziprasidone, ilopéridone, lurasidone)
- Les « pip » (aripiprazole, brexpiprazole)
- Un « rip » (cariprazine)

Dans la suite de notre travail, dans le chapitre consacré à la commutation d'antipsychotiques, nous emploierons le terme de passage d'une « pine » à une « done » ou d'une « done » vers une « pine ».

D'un point de vue réceptologique, il est possible de visualiser les actions relatives des antipsychotiques atypiques sur les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et D<sub>2</sub> en s'intéressant simultanément à la puissance de fixation sur les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et les récepteurs D<sub>2</sub> de chaque molécule antipsychotique.

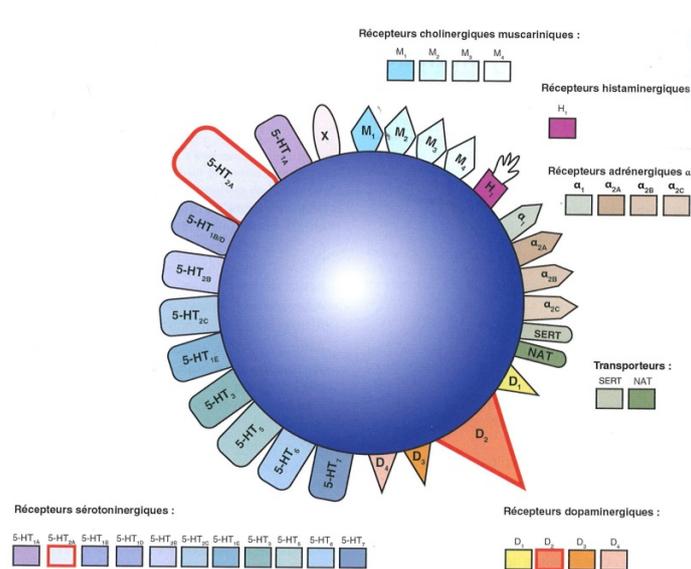


Figure 8 : Représentation qualitative et semi quantitative des propriétés de liaison des récepteurs (12)

La figure ci-dessus est une représentation qualitative et semi-quantitative des propriétés de liaison des récepteurs. Le médicament est représenté par la sphère bleue, avec ses propriétés

réceptologiques situées le long de la limite extérieure de la sphère. De plus, chaque médicament possède une série de petites « boîtes colorées » qui lui sont associées. Chaque boîte colorée constitue une représentation de l'affinité et de la valence principale de la molécule en question.

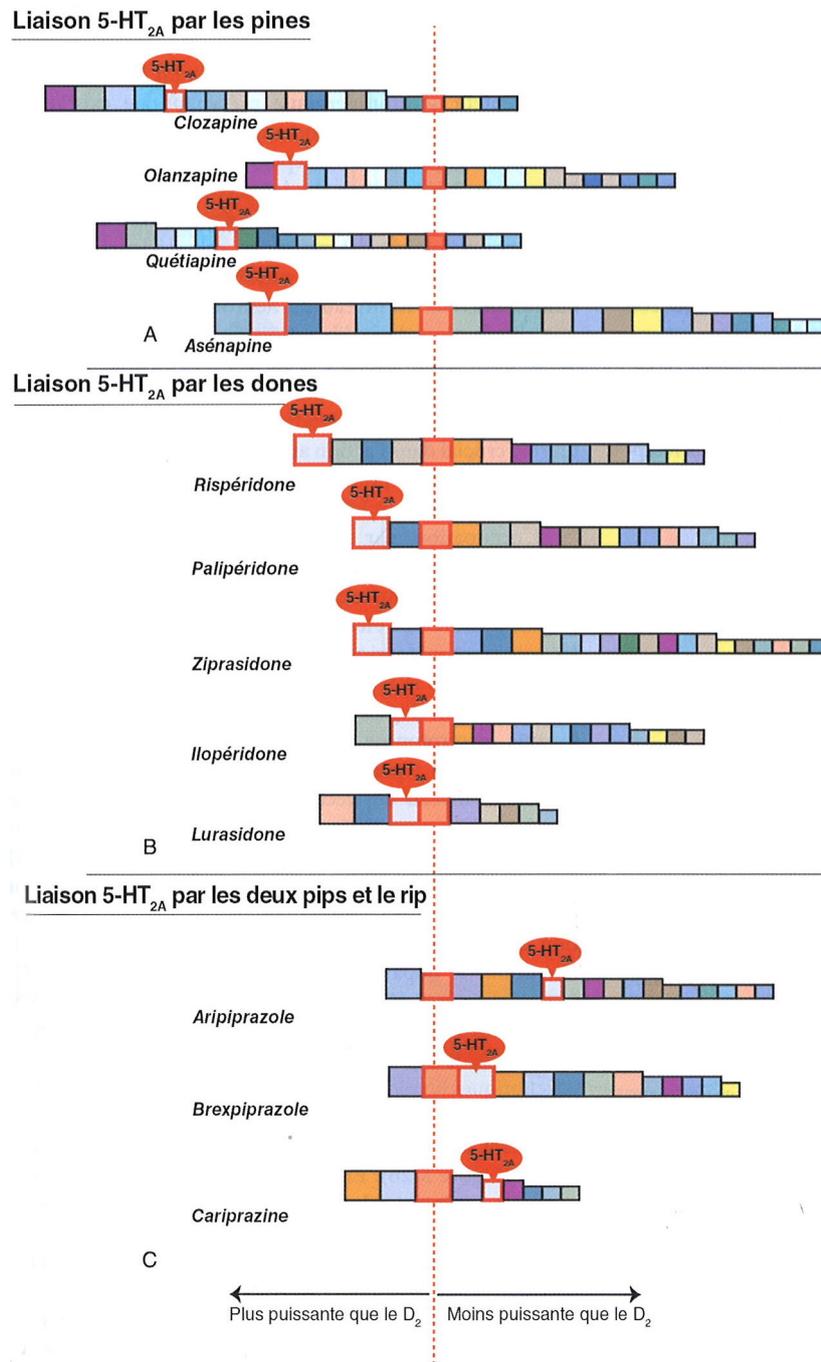


Figure 9 : Liaison des antipsychotiques atypiques aux récepteurs 5HT2A (12)

La figure ci-dessus représente une description visuelle du profil réceptologique des antipsychotiques atypiques. La taille et le positionnement de chaque petite case reflétant la puissance de liaison de la propriété. En d'autres termes :

- La taille indique la puissance exprimée en valeur absolue par rapport à une échelle standard de potentiel de liaison ou  $K_i$  (que nous détaillerons dans la section suivante),
- La position de chaque case représente la puissance de manière relative par rapport aux autres propriétés réceptologiques de ce médicament.

Par ailleurs, la ligne pointillée verticale divise la boîte « liaison au récepteur dopaminergique 2 (D2) » en deux, avec :

- A gauche, des propriétés de fixation qui sont plus puissantes que le D2,
- A droite, celles qui sont moins puissantes que le D2.

Stahl précise que ces figures représentent un concept et ne sont pas précises au niveau quantitatif dans la mesure où elles peuvent différer d'un laboratoire à l'autre, d'une méthode à l'autre. De plus, les valeurs consensuelles des potentiels de liaison évoluent en permanence. L'intérêt évident ici est d'offrir une référence visuelle rapide de la force de liaison de tel antipsychotique sur tel récepteur mais aussi de comparer facilement les potentiels de liaison des antipsychotiques entre eux (12).

## **2. Origine de l'atypicité / hypothèse au niveau pharmacologie moléculaire**

Les antipsychotiques représentent une classe pharmacologique dont le plus petit dénominateur commun est d'être des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2. Comme expliqué précédemment, le terme d'atypicité est employé pour marquer une différence entre les deux générations de médicaments.

Les antipsychotiques atypiques constituent une famille médicamenteuse à la fois complexe et diversifiée. En effet, une spécificité pharmacologique n'est souvent valable que pour une molécule ou un faible nombre de molécules. Nous détaillons dans cette section les différentes hypothèses qui ont été avancées pour essayer de comprendre ce qui rend un antipsychotique atypique.

Hypothèse n°1 : D'un point de vue pharmacologique, les antipsychotiques atypiques sont définis comme étant des antagonistes sérotonine-dopamine, c'est-à-dire possédant simultanément un antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub> associé à un antagonisme D<sub>2</sub>. Cependant, ils bloquent ces récepteurs dans des proportions variables et ce ratio 5HT-2/D<sub>2</sub> fait partie du concept d'atypicité. Ce rapport taux d'occupation des récepteurs 5HT-2 sur celui des récepteurs D<sub>2</sub> a été proposé par Meltzer au début des années 1990 pour classer un neuroleptique dans la première ou la seconde génération. En d'autres termes, les neuroleptiques de première génération ont un rapport inférieur à 1 (faible taux d'occupation des récepteurs 5HT-2 et fort taux d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub>) alors que les antipsychotiques de seconde génération ont un rapport supérieur à 1 (29).

Cependant, certaines molécules apparaissent difficilement classables si l'on se réfère strictement au taux d'occupation proposé par Meltzer. En effet, certains antipsychotiques atypiques tels que l'amisulpride n'agit que sur les récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>.

D'autre part, les antipsychotiques typiques tels que la loxapine ou la chlorpromazine présentent un taux d'occupation des récepteurs 5HT<sub>2A</sub> également élevé.

Aussi, nous pouvons ajouter que les antipsychotiques atypiques produisent un taux élevé d'occupation des récepteurs 5HT<sub>2A</sub> à des doses « non antipsychotiques » (par exemple : <2mg/jour de rispéridone, <5mg/jour d'olanzapine et 50mg/jour de clozapine) (31).

Au total, l'antagonisme des récepteurs 5HT-2 ne constitue pas en soi un facteur suffisant mais reste nécessaire pour qualifier un neuroleptique d'atypique (32) .

En ce qui concerne l'amisulpride, c'est la variabilité des sites de fixation en fonction de la dose qui définit l'atypicité de la molécule. Ainsi, à faibles doses, la fixation est présynaptique et va par un mécanisme de rétrocontrôle, conduire à une augmentation de la libération de dopamine ; A fortes doses, la fixation se fait préférentiellement sur les récepteurs post-synaptiques, réalisant un blocage dopaminergique classique (33).

Hypothèse n°2 : Un autre mécanisme pouvant expliquer l'origine de l'atypicité repose sur le fait que les antipsychotiques atypiques ont une affinité moindre pour les récepteurs D2. Dans un article important soutenant l'hypothèse 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub>, Melzer et al. ont démontré que ce rapport constituait la pierre angulaire de l'hypothèse sérotonine-dopamine de l'atypicité.

Ils ont montré que les antipsychotiques atypiques avaient une plus grande différence entre leurs affinités 5HT<sub>2A</sub>-D<sub>2</sub> que les antipsychotiques typiques. Cependant, ce qui est négligé est que la plus grande différence entre les affinités 5HT-2 et D<sub>2</sub> des antipsychotiques atypiques était non due à une affinité 5HT-2 plus élevée mais à une affinité plus faible pour les récepteurs D<sub>2</sub>. Pour les 20 antipsychotiques conventionnels et les 17 antipsychotiques atypiques, l'affinité moyenne aux récepteurs 5HT-2 pour les antipsychotiques typiques et atypiques n'était pas statistiquement significative. Mais leur affinité pour les récepteurs D<sub>2</sub> était de (exprimée en pKi) 8.88 (*Standard Deviation*/SD= 0.14) pour les antipsychotiques conventionnels et de 7.02 (SD=0.25) pour les antipsychotiques atypiques, soit une différence hautement significative ( $p < 0.001$ ).

Au total, les auteurs ont démontré qu'une faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> était de loin le facteur le plus important d'atypicité et que l'affinité élevée aux récepteurs 5HT-2 était clairement secondaire (31).

Hypothèse n°3 : Elle se fonde sur la vitesse de dissociation plus ou moins élevée entre une molécule antagoniste et le récepteur D<sub>2</sub>. Les neuroleptiques de première génération possèdent des liaisons fortes et permanentes avec le récepteur D<sub>2</sub> alors que pour les antipsychotiques de deuxième génération, cette dernière semble moins forte et moins durable.

En effet, ils n'entraînent pas de blocage prolongé et important de ces récepteurs à l'instar des neuroleptiques de première génération dont la constante de dissociation est plus lente au niveau des récepteurs dopaminergiques centraux.

Cette théorie de la brièveté de l'occupation des récepteurs D<sub>2</sub> par l'antipsychotique ou de son élimination rapide, comme c'est le cas pour la quétiapine qui a recouru à une dissociation rapide, constitue un facteur clé d'atypicité.

L'antipsychotique atypique va se fixer suffisamment longtemps pour produire l'effet thérapeutique escompté mais finit par se séparer du récepteur, permettant ainsi un regain de

l'activité dopaminergique dans les voies responsables des effets secondaires, en particulier neurologiques avec in fine une meilleure tolérance (29) (34) (12) .

Hypothèse n°4 : Une autre manière de moduler l'activité antidopaminergique est l'agonisme partiel D2. Les agonistes partiels dopaminergiques se fixent théoriquement sur le récepteur D2 de manière à ne pas être trop antagonistes comme les antipsychotiques conventionnels, ni trop stimulants comme la dopamine elle-même.

En d'autres termes, ces agonistes partiels, aussi appelés médicaments « *Boucle d'or* » ont la capacité, en se fixant au récepteur, de déclencher une transduction du signal intermédiaire entre un influx total (agoniste complet) et l'absence d'influx (antagoniste complet) (12). C'est le cas de l'aripiprazole, agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5HT1A et un antagoniste des récepteurs 5HT2A, seule molécule antipsychotique présentant un tel profil pharmacologique.

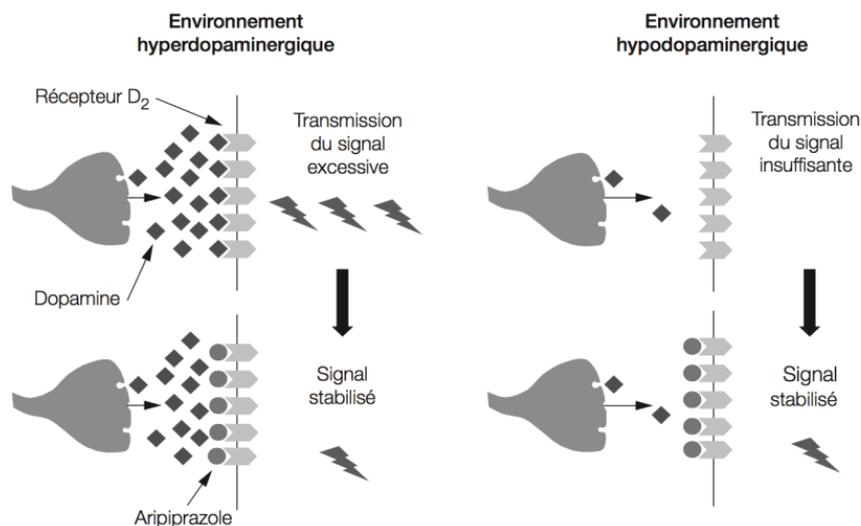


Figure 10 : Stabilisation du signal dopaminergique(35)

Hypothèse n°5 : Une dernière hypothèse est celle d'un hypofonctionnement de l'activité des récepteurs glutamatergiques NMDA dans la schizophrénie. Le neurotransmetteur glutamate et son co-transmetteur, la glycine sont à ce jour au cœur des théories physiopathologiques et des études concernant les futurs traitements de la schizophrénie, hypothèse déjà développée précédemment.

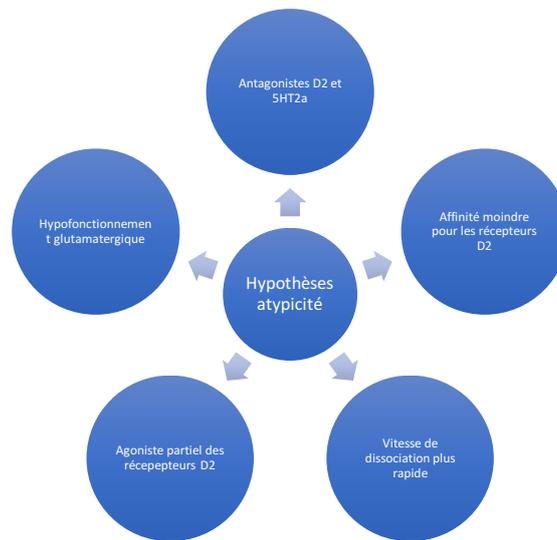


Figure 11 : Hypothèses de l'atypicité des antipsychotiques

### 3. Notion de $K_i$ , $K(on/off)$ , quotient (D2/H1)

$K_i$  : Pour comparer l'affinité des antipsychotiques envers un type de récepteur donné, il est d'usage d'évaluer aujourd'hui la constante d'inhibition  $K_i$ . La  $K_i$  est la concentration qu'un antipsychotique doit atteindre (dans un dosage par compétition) pour occuper 50% des récepteurs à l'étude (par exemple, les récepteurs D2).

On mesure habituellement l'affinité en mélangeant des tissus porteurs de récepteurs avec des concentrations variables d'un antipsychotique dans un tube à essai.

Plus l'affinité d'un médicament pour les récepteurs est grande, plus la  $K_i$  est faible. Il faut cependant noter que, la  $K_i$  ne renseigne en rien sur l'effet physiologique du médicament après sa fixation au récepteur, mais uniquement sur la concentration nécessaire à l'occupation de la moitié des sites de liaison.

Néanmoins, la variabilité de la  $K_i$  est grande pour une même substance. Cela s'explique par le fait que les laboratoires utilisent des méthodes, des ligands compétitifs et des tissus différents.

Au total, il semble plus prudent d'examiner les différences relatives de  $K_i$  pour un même type de récepteurs en comparant un médicament à un autre, plutôt que de s'attacher aux valeurs absolues de la  $K_i$  (36).

Composés	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2c</sub>	α1	M	H1
Halopéridol		1,4	21	11	25	> 5 000	19		
Clozapine	53	150	360	40	3,3	13	2,3	0,98	17
Rispéridone	21	3,3	13	16	0,16	63	2,3	5 000	8,8
Olanzapine	10	17	54	28	1,9	7,1	60	2,1	5,6
Sertindole	12	7,4	8,2	21	0,85	1,3	1,8	260	440
Quétiapine	390	310	650	1 600	120	3 820	58	56	21
Amisulpride	> 50	2,8	3,2	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
Ziprasidone	9,5	2,8			0,25		1,9	> 10 000	510

L'affinité est d'autant plus forte que la valeur du  $K_i$  est faible. M : muscariniques ; H : histaminergiques.

Tableau 1 : Affinités ( $K_i$ , nM) des agents antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux (29)

$K(on/off)$  : Du fait que la comparaison des  $K_i$  entre les molécules n'est pas simple sachant que les méthodes pour les calculer diffèrent d'un laboratoire à l'autre, un paramètre plus précis a été défini : il s'agit du taux d'association et de dissociation avec  $K_{on}$  (constante d'association) et  $K_{off}$  (constante de dissociation). La liaison d'un antipsychotique à un récepteur est un processus dynamique avec association et dissociation continues et peut être représentée de la manière suivante :

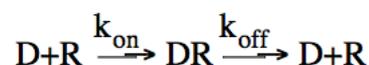


Figure 12 : Equation de liaison d'un médicament (D) à son récepteur (R) (34)

Comme expliqué dans l'équation ci-dessus, un médicament (D) se lie à un récepteur (R) à un taux qui est régulé par la constante de vitesse  $K_{on}$  (unité de concentration<sup>-1</sup>, temps<sup>-1</sup>) et la vitesse de dissociation du complexe médicament-récepteur (DR) est déterminée par la vitesse de dissociation  $K_{off}$  (unité de temps<sup>-1</sup>).

L'affinité  $K_d$  est le rapport  $K_{on}/K_{off}$  et correspond à la vitesse à laquelle le médicament se déplace de et vers le récepteur.

On rappelle que tous les antipsychotiques (typiques et atypiques) s'attachent au récepteur D2 avec une constante de vitesse similaire et ne diffèrent que par la rapidité avec laquelle ils se détachent du récepteur.

Ainsi un antipsychotique de faible affinité aura une constante de dissociation élevée, à l'inverse d'un antipsychotique de forte affinité, qui aura une constante de dissociation faible. Cette constante reflète donc à la fois la capacité d'une molécule à trouver son récepteur mais aussi, et surtout, sa capacité à s'en séparer facilement. Ainsi, l'affinité dépend des constantes de vitesse et non l'inverse.

Les constantes de vitesse permettent de prédire comment le système récepteur du médicament réagit aux changements dynamiques et de ce fait, sont des paramètres plus pertinents pour comprendre l'action des médicaments sur les systèmes vivants.

Les molécules peuvent donc être à nouveau reclassées en fonction de leur capacité à se dissocier de leur récepteur. Les neuroleptiques classiques sont plutôt très affins et se dissocient peu de leur récepteur, à l'inverse des neuroleptiques atypiques peu affins mais capables de se dissocier rapidement de leur récepteur (37).

Des études d'imagerie cérébrale fonctionnelle ont montré les applications cliniques de ce concept de dissociation. En effet, le pic de sécrétion de la dopamine est déclenché lors de la réalisation d'une fonction cognitive donnée.

Les études en Tomographie par Emission de Positons (TEP) montrent que, chez des patients atteints de schizophrénie, l'afflux de dopamine permet de déplacer les antipsychotiques atypiques de leur récepteur dopaminergique (en raison de leur capacité à se dissocier du récepteur) permettant ainsi la réalisation de la fonction cognitive.

A l'inverse, les neuroleptiques conventionnels présentant une forte affinité pour leur récepteur et qui sont peu capables de se dissocier restent « associés » à leur récepteur malgré l'afflux de dopamine ne permettant pas la réalisation de la fonction cognitive (34).

$$K_d = \frac{k_{off}}{k_{on}}$$

Figure 13 : Rapport Koff/Kon

Quotient (D2/H1) : Comme expliqué précédemment, l'intensité de la liaison détermine les effets thérapeutiques et/ou les effets secondaires. Pour la plupart des antipsychotiques conventionnels, c'est-à-dire les antagonistes D2 purs, l'intensité de la liaison au récepteur D2 au niveau de la voie mésolimbique nécessaire pour obtenir des effets antipsychotiques est proche de 80%, alors qu'une occupation supérieure à 80% au niveau du striatum dorsal entraîne l'apparition d'effets secondaires extrapyramidaux et au niveau de l'hypophyse, une hyperprolactinémie.

Il en est de même pour les antipsychotiques atypiques, sauf que grâce à leurs propriétés 5HT2A et 5HT1A, ils pourraient diminuer le niveau de l'antagonisme dans le striatum dorsal et l'hypophyse, mais pas au niveau des aires limbiques.

Concernant la voie dopaminergique mésolimbique, cela s'explique par le fait que les actions antipsychotiques des APA sont aussi puissantes que celles des antipsychotiques conventionnels, probablement en raison des différences régionales dans la manière dont les récepteurs 5HT2A peuvent ou non contrôler la libération de dopamine.

Par conséquent, il y aura une plus grande occupation des récepteurs D2 dans les aires limbiques du noyau accumbens tandis que les récepteurs D2 nigrostriés et hypophysaires ne seront occupés seulement qu'à 60% (12).

En ce qui concerne les actions sédatives des antipsychotiques, elles sont recherchées le plus souvent en début de traitement mais généralement évitées pour les traitements au long cours. Pour rappel, le blocage d'un ou plusieurs récepteurs parmi les trois suivants est théoriquement tenu pour responsable de la sédation : les récepteurs cholinergiques muscariniques M1, les récepteurs histaminergiques H1 et les récepteurs adrénergiques  $\alpha$ 1 (34).

Le rapport D2 sur H1 (à savoir incisivité sur sédation) des différents Ki apparaît comme un indice intéressant dans la mesure où l'antagonisme dopaminergique D2 et l'antagonisme histaminergique sont des points thérapeutiques principaux.

En pratique, la prescription d'un antipsychotique expose à un conflit : une posologie trop élevée entraîne une sédation alors qu'une posologie trop faible conduit à une désaturation des récepteurs D2. Ce quotient D2/H1 permet de tracer un seuil d'équivalence entre le groupe des trois « pines » (olanzapine, quétiapine et clozapine) et les autres antipsychotiques avec le constat que le seuil d'action antipsychotique n'est atteint qu'au prix de la sédation (38).

#### **4. Apport des antipsychotiques à action prolongée (APAP)**

Dans le domaine de la pathologie psychotique, les rechutes représentent une problématique importante, à l'origine de nombreuses réhospitalisations, et sont généralement liées à un défaut d'observance.

Les études qui ont comparé les antipsychotiques atypiques et les neuroleptiques conventionnels ont mis en évidence des résultats ambigus avec dans la majorité des cas une absence de supériorité de l'un des deux groupes sur l'autre pour ce qui concerne la qualité de l'observance et la fréquence des rechutes comme le souligne Pallazolo dans sa revue de la littérature publiée en 2009 (39).

Dans ce contexte, les APAP représentent une alternative efficace à une médication per os peu suivie. Plusieurs travaux ont pu mettre en évidence que l'utilisation des APAP permettait d'optimiser l'observance médicamenteuse des patients, mais également de diminuer dans de nombreux cas, la fréquence d'apparition de certains effets secondaires, permettant à terme d'obtenir une meilleure efficacité thérapeutique et une diminution de la fréquence des rechutes (39).

D'un point de vue pharmacologique, on distingue :

- Des substances qui sont administrées à de grands intervalles du fait de leurs caractéristiques pharmacocinétiques (ex : penfluridol),
- Des substances qui sont administrées sous forme d'une prodrogue qui va libérer progressivement la molécule active après l'injection. Dans ce cas, le groupe hydroxyl des antipsychotiques est estérifié par un acide gras : decanoate, énanthate ou palmitate.

Ces différents produits sont administrés par voie intramusculaire (IM). Parmi ces APAP, il en existe de nombreux qui sont injectés via une solution huileuse.

Par ailleurs, il existe une autre présentation galénique reposant sur l'utilisation d'un polymère qui est dégradé progressivement par hydratation. L'administration par voie intramusculaire d'un tel produit au sein d'une solution aqueuse (rispéridone à action prolongée, Risperdal Consta®) offre un taux plasmatique plus fiable et permet d'administrer des doses moindres. A noter un effet pic du premier jour parfois décrit (lié à la présence de substances hydrolysées dans le liquide d'injection, entraînant un accroissement rapide du taux sanguin d'antipsychotique lors de l'injection).

Aussi, la faible variation des taux plasmatiques permet une meilleure tolérance et donc une augmentation de l'adhésion au traitement. Retenons ici que la diffusion est lente, si bien que l'antipsychotique peut parfois être retrouvé dans le sang neuf à douze mois après la dernière injection (40).

## 5. Les traitements futurs de la schizophrénie

Précédemment, nous avons évoqué le rôle du neurotransmetteur glutamate dans les théories physiopathologiques de la schizophrénie. Il représente actuellement une cible privilégiée pour le développement de futurs agents psychopharmacologiques pour le traitement de la schizophrénie.

### 5.1. *AMPAkines*

Pour rappel, les récepteurs AMPA sont un sous type de récepteurs au glutamate. Les AMPAkines tels que le CX 516, le CX 546, Org 25127, sont des régulateurs qui agissent au niveau des sites de modulation allostérique positive (MAP). Des premiers résultats provenant d'études animales suggèrent qu'ils pourraient avoir une certaine efficacité sur la cognition sans provoquer une activation des symptômes positifs ou encore une neurotoxicité (12).

### 5.2. *Antagonistes présynaptiques / agonistes post synaptiques mGluR*

Les récepteurs glutamatergiques métabotropes (mGluR) constituent une autre classe de récepteurs glutamatergiques. Les mGluR présynaptiques empêchent normalement la libération de glutamate. Le LY2140023 (dont le développement a été abandonné) est un agent agoniste présynaptique des mGluR2/3 qui en se fixant sur ce site préviendrait l'excès de libération de glutamate consécutif à l'hypoactivité des NDMA et par conséquent améliorerait les symptômes de la schizophrénie (12) (41). Cependant, une étude multicentrique ne retrouvait aucune différence *versus* placebo dans l'amélioration des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie (42).

### 5.3. *Agonistes de la glycine*

La glycine, la D-sérine ou encore la D-cyclosérine sont des agents agonistes du site glycine du récepteur NDMA. Ils ont tous montré une efficacité sur la réduction des symptômes négatifs et/ou cognitifs (12). La D-cyclosérine (qui est aussi un antibiotique antituberculeux) est un

agoniste partiel du site de la glycine. Des études ont décrit des effets bénéfiques sur les symptômes négatifs de la D-cyclosérine comme thérapie adjuvante. Néanmoins, les bénéfices de ce traitement semblent être dose-dépendants (avec un risque d'exacerbation psychotique à fortes doses) et fonction du type d'antipsychotique concomitant prescrit, ce qui conduit à des résultats peu significatifs (43).

En ce qui concerne la glycine, une efficacité semble avoir été retrouvée pour des doses élevées de glycine (0,8g/Kg/j) mais encore une fois, les résultats apparaissent peu significatifs (44).

#### **5.4. Inhibiteurs GlyT1**

Les GlyT1 sont des transporteurs de la glycine situés sur les cellules gliales. La sarcosine ou encore la bitopertine sont des inhibiteurs GlyT1 ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la glycine (ISRG). De façon plus précise, quand il y a blocage des pompes GlyT1 par l'un de leurs inhibiteurs, la quantité de glycine disponible au niveau synaptique augmente et par conséquent favorise la neurotransmission NDMA. Au total, l'inhibition des GlyT1 entraîne une augmentation de l'activité des récepteurs NDMA hypofonctionnels (12).

#### **5.5. Approche cellulaire et moléculaire / notion de stress oxydatif (45)**

Il s'agit ici de s'intéresser aux processus biochimiques intraneuronaux déclenchés par la transmission synaptique, qui joueraient un rôle dans la survenue de la symptomatologie schizophrénique, par le biais, soit d'altérations fonctionnelles des neurones, soit par l'induction d'un processus d'apoptose.

Le stress oxydatif qui résulte de la phosphorylation oxydative du glucose permet de produire de l'énergie sous forme d'acide triphosphate (ATP) et des molécules d'eau indispensables aux réactions intracellulaires.

Ce métabolisme neuronal entraîne la formation de radicaux libres oxygénés : superoxyde ( $O_2^-$ ), peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), hydroxyle (HO), dont les effets délétères sont connus. Nous disposons tous d'un système antioxydant naturel impliquant au niveau neuronal : le glutathion, la carnosine, l'ascorbate et la superoxyde dismutase.

Plusieurs études ont permis de constater un déficit en gamma-glutamylglutamine (dérivé du glutathion) dans le liquide céphalo-rachidien des patients schizophrènes comparés aux personnes indemnes de symptomatologie schizophrénique (46) (47).

Cette déficience en facteurs neuroprotecteurs exposerait davantage les neurones du schizophrène au stress oxydatif. Les antioxydants naturels ne franchissent pas la barrière hématoencéphalique chez l'adulte du fait de leurs poids moléculaires élevés.

Les neuroleptiques, du fait de leur blocage des récepteurs post synaptiques, contribueraient à la réduction du stress oxydatif.

Cette hypothèse ouvre alors la voie à d'autres pistes thérapeutiques dont celle des antioxydants synthétiques de poids moléculaires plus adaptés à la barrière hématoencéphalique chez l'adulte.

Dans le prolongement de ce concept de neuroprotection a émergé la notion de *disease modifying drugs* qui englobe la neuroprotection en y intégrant la neuroplasticité, la neuroréparation et la neurogénèse. L'objectif final étant d'obtenir une action au niveau étiologique pour obtenir une amélioration fonctionnelle, en ralentissant ou en stoppant le processus neurodégénératif.

Des travaux expérimentaux montrent la possibilité, pour certains antipsychotiques, d'exercer des effets antioxydants, de effets anti-apoptotiques ou des effets neurotrophiques via la régulation des facteurs neurotrophiques comme le *Brain Derived Nerve Factor* (BDNF) ou le *Nerve Growth Factor* (NGF) qui sont capables de protéger les neurones et de favoriser la neurogénèse et la synaptogénèse. Néanmoins, les résultats doivent être pris, à l'heure actuelle, avec précaution compte tenu du faible nombre d'études disponibles (3).

### III. POURQUOI CHANGER D'ANTIPSYCHOTIQUE ?

#### 1. Les problèmes de tolérance

Les neuroleptiques, en particulier les antipsychotiques atypiques ou de seconde génération, sont associés à des troubles métaboliques dont un gain pondéral, parfois majeur, un syndrome métabolique et la survenue (ou l'aggravation) d'un diabète de type 2 (48). Les troubles métaboliques associés aux antipsychotiques de seconde génération (ASG) dépendent de l'activation d'une série de récepteurs non dopaminergiques comme par exemple les récepteurs H1 pour le gain de poids ou encore les récepteurs M3, 5HT2C pour le risque de diabète de type 2.

Cette problématique est d'autant plus importante que des études ont montré une prévalence deux à quatre fois plus élevée de problèmes métaboliques et une prévalence environ double de décès liée à un problème cardiovasculaire dans une population schizophrène par rapport à la population générale, indépendamment de toute thérapeutique.

Ainsi, les maladies cardiovasculaires représentent une des causes principales de l'excès de mortalité chez les patients souffrant de schizophrénie (49). Et, certains traitements de seconde génération semblent délétères notamment sur cette question du risque métabolique glucido-lipidique.

- Gain de poids : l'antagonisme histaminergique H1 est un facteur de prise de poids. Il a été montré une corrélation positive entre l'affinité pour les récepteurs H1 et la prise de poids (50) (51). Ce gain est le plus important avec la clozapine, suivie de l'olanzapine puis de la quétiapine et de la rispéridone. L'augmentation des apports énergétiques joue certainement un rôle (via une augmentation de l'appétit).

A cela s'ajoute l'action de ces médicaments sur divers neurotransmetteurs, neuromodulateurs et hormones impliqués dans la régulation complexe de l'appétit. Il semblerait que les antagonistes H1 aient une action sur l'hypothalamus et sa fonction de régulation de la prise alimentaire et du métabolisme basal via l'AMPkinase. Cette dernière augmente la prise alimentaire en s'opposant à la leptine (protéine anorexigène) dont le taux est modifié par les antipsychotiques. Enfin, une diminution

des dépenses énergétiques peut également intervenir, notamment de par l'effet sédatif marqué de certains antipsychotiques. D'autres mécanismes sont à l'origine de la prise de poids tels que l'antagonisme 5HT2C (48), avec notamment des facteurs génétiques comme une association entre la prise de poids et les variantes du gène du récepteur 5HT2C et la région du chromosome 12 contenant le gène de la *Pro-Melanin-Concentrating Hormone* (PMCH) ; les récepteurs adrénergiques via leur action sur la lipolyse ou encore les récepteurs du *Peroxisome Proliferator Activated Receptor* (PPAR) qui jouent un rôle essentiel dans la différenciation des adipocytes (49),

- Diabète de type 2 : la prévalence sur la vie entière de la dysrégulation glycémique chez les patients souffrant de schizophrénie est de 9% contre 4% dans la population générale (52). Une conférence de consensus en 2004 a considéré que le risque de diabète était significativement accru avec la clozapine et l'olanzapine, intermédiaire avec la rispéridone et la quétiapine et que le risque n'était pas démontré pour l'aripiprazole et la ziprasidone (53). Les mécanismes impliqués sont complexes. Outre les facteurs génétiques et environnementaux, il a été démontré une relation entre le risque de survenue d'un diabète et le profil d'affinité de l'antipsychotique pour certains récepteurs, notamment H1, M3 et 5HT2C (54),
- Syndrome métabolique: chez les patients souffrant de schizophrénie, la prévalence du syndrome métabolique varie de 29 à 54% (53),
- Dyslipidémies : elles sont principalement induites par la clozapine et l'olanzapine,
- Hyperprolactinémie : la rispéridone et l'amisulpride induisent une hyperprolactinémie. En ce qui concerne l'amisulpride, elle s'explique par le faible passage de la barrière hémato-encéphalique de la molécule responsable d'une plus forte occupation des récepteurs D2 de la voie tubéro-infundibulaire (53),
- Sédation : trois types récepteurs sont impliqués (histaminergique H1, adrénergique alpha 1 et muscarinique M1) qui appartiennent au circuit de l'éveil (53),

- Dysfonction sexuelle : l'hyperprolactinémie secondaire à l'antagonisme D2 tubéro-infundibulaire entraîne des troubles sexuels. Ces derniers sont également liés à une diminution des hormones gonadotropes et à un antagonisme alpha adrénergique (53),
- Allongement de l'intervalle QT : le sertindole est reconnu pour être l'antipsychotique de seconde génération étant responsable de l'allongement le plus perceptible de l'intervalle QT corrigé (QTc) avec un risque de torsades de pointe et de mort subite. De ce fait, il n'est utilisé que dans le cadre d'essais cliniques. L'allongement du QT repose sur le blocage des canaux potassiques impliqués dans la repolarisation ventriculaire et dépend de la concentration sanguine et de la rapidité d'augmentation de la posologie de l'antipsychotique. A noter que le risque de mort subite est 2,4 fois plus important chez les sujets traités par antipsychotiques que dans la population générale (53) (55).

L'écart de tolérance et l'expérience clinique suggèrent que, face à certains problèmes de tolérabilité, le recours à certains antipsychotiques est utile :

→ Effets secondaires extrapyramidaux, à l'exclusion de la dyskinésie tardive : quétiapine (56),

→ Dyskinésie tardive : clozapine (57) (58), quétiapine,

→ Prise de poids : amisulpride, aripiprazole, ziprasidone (59),

→ Dyslipidémies : amisulpride, aripiprazole, ziprasidone (60),

→ Hyperprolactinémie : clozapine, olanzapine, ziprasidone et quétiapine (61) (62) ne produisent que des élévations transitoires ou nulles des taux de prolactine. L'aripiprazole peut même réduire des taux de prolactine déjà élevés,

→ Dysfonctionnement sexuel : aripiprazole, quétiapine, ziprasidone (63), olanzapine (64) (65),

→ Hyperglycémie / diabète : amisulpride (66) (67), halopéridol (68), aripiprazole, ziprasidone (53),

→ Sédation persistante : à ce jour, aucun essai clinique randomisé n'a été mené sur la

commutation d'antipsychotique en raison d'un problème de sédation persistante qui en soit est un effet secondaire très fréquent. Néanmoins, si un changement d'antipsychotique est décidé pour cette raison-là, un antipsychotique avec un profil moins sédatif tel que l'amisulpride, l'aripiprazole, la rispéridone ou encore la ziprasidone peut être envisagé,

→ Allongement de l'intervalle QT : aripiprazole (69).

## **2. La résistance aux antipsychotiques**

### ***2.1. La notion de schizophrénie résistante (45)***

Il est possible d'envisager le concept de schizophrénie résistante de deux manières différentes : il peut s'agir de la persistance des symptômes schizophréniques chez un patient soumis à un traitement médicamenteux supposé efficace ou bien l'inefficacité des traitements disponibles dans certaines formes de schizophrénie non clairement étiquetées. Cette notion de schizophrénie résistante constitue, encore à ce jour, une préoccupation très forte et un réel problème de santé publique dans la pratique clinique quotidienne.

### ***2.2. Définitions***

La notion de schizophrénie résistante a, de façon récurrente, fait l'objet de nombreux débats. Elle est généralement définie par l'absence d'amélioration ou une amélioration insuffisante des symptômes positifs après administration de deux traitements antipsychotiques bien conduits (dont au moins un ASG), c'est-à-dire à doses suffisantes/recommandées et ce pendant au moins six à huit semaines (70).

Cependant, il n'y a pas de consensus clair quant aux critères d'une réponse incomplète, ce qui permet d'expliquer les variations des taux des patients considérés comme répondants ou non au traitement.

### 2.2.1. Hétérogénéité des définitions et types de résistances

D'abord, la définition de résistance doit tenir compte de l'évolution du trouble au long cours. Une résistance au traitement de maintenance peut être caractérisée par une absence de réponse aux antipsychotiques dès la première décompensation psychotique (résistance primaire), ou, même si le patient a initialement réagi à des médicaments, peut être évoquée plus tard (résistance secondaire ou acquise).

Ici, on peut poser la question de savoir si cette différence concerne la même problématique ou une différente physiopathologique (par ex. une problématique génétique dans le cadre d'une résistance primaire, une pathologie neuro-dégénérative ou encore une hypersensibilité dopaminergique dans celui d'une résistance secondaire) (71).

### 2.2.2. En pratique clinique

Nous sommes confrontés au problème de « fausse résistance » en lien avec une mauvaise observance, ou de facteurs pharmacocinétiques. De plus, un certain nombre des patients va interrompre la thérapeutique du fait d'une mauvaise tolérance.

Dans la littérature concernant la « dépression résistante », la notion de « pseudo résistance » est utilisée dans les cas d'intolérance à un essai thérapeutique adéquat.

Nous devons donc faire la distinction entre une « vraie résistance » et une « pseudo ou fausse résistance » et d'abord évaluer le rôle de la non-adhésion, de l'intolérance, des facteurs pharmacocinétiques... avant de statuer sur la résistance médicamenteuse.

La notion de résistance dans la schizophrénie est une variable quantitative, c'est-à-dire une variable représentée par des quantités, une variable exprimée en valeurs.

Dans la schizophrénie, nous considérons qu'il y a résistance au traitement antipsychotique en cas d'échec de x traitements antipsychotiques (71).

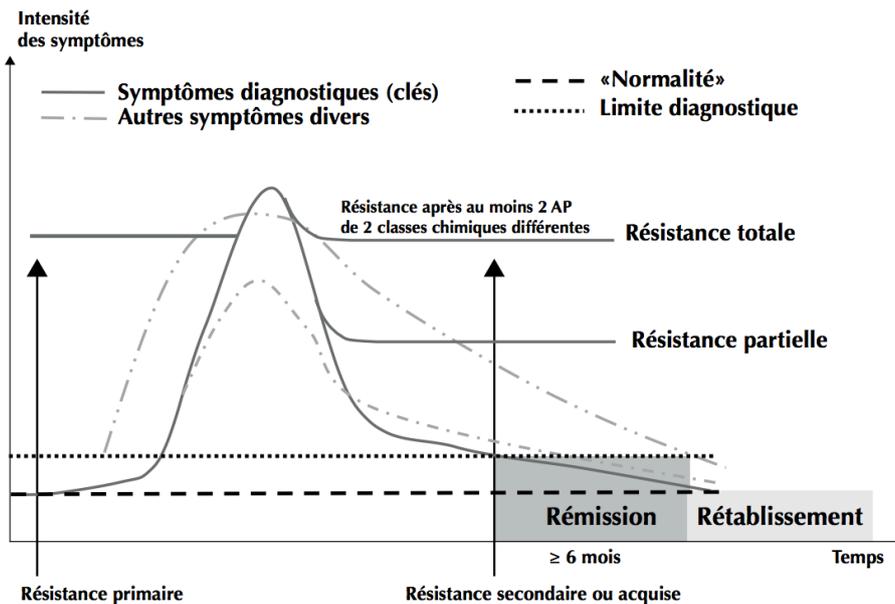


Figure 14 : Modèle de résistance dans la schizophrénie (71)

### 2.3. Les critères de Kane (72)

Ils ont été élaborés à l'occasion de l'étude de référence sur la clozapine. Kane énonce les principaux critères de résistance suivants :

- L'absence d'amélioration symptomatique significative, se traduisant par une baisse du score de la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) de 20% au cours des cinq dernières années d'évolution, malgré trois séquences différentes d'au moins six semaines chacune de traitements neuroleptiques, appartenant à au moins deux classes chimiques, et administrées à des doses au moins équivalentes à 1000 mg de chlorpromazine,
- Un mauvais fonctionnement social durant les cinq dernières années,
- Un score de la BPRS d'au moins 45,
- Un score de la *Clinical Global Impressions* (CGI) d'au moins 4,
- Un score supérieur ou égal à 4 à au moins deux des items suivants : désorganisation, conceptuelle, méfiance, comportement hallucinatoire, pensées inhabituelles,
- Un essai d'halopéridol sans amélioration après six semaines de traitement à des posologies comprises entre 10 et 60 mg.

### **3. Les causes possibles de résistance au traitement antipsychotique**

Elles sont multiples et variées. La mauvaise observance du traitement antipsychotique est la principale cause de résistance ou de mauvaise efficacité (70) .

#### **3.1. La défaillance pharmacocinétique**

Rappelons que la pharmacocinétique idéale permet une occupation d'au moins 60% des récepteurs D2 striataux aux doses standards. Cependant, si le médicament n'est pas correctement absorbé ou s'il est métabolisé de façon excessive, il peut entraîner une défaillance pharmacocinétique.

Ce diagnostic est établi par le dosage des concentrations du traitement et retrouvant des taux faibles. La solution est alors d'augmenter la posologie au-delà des doses standards afin de palier la faible quantité de médicament atteignant les récepteurs D2 entraînant une augmentation des taux plasmatiques du médicament.

Néanmoins, une dose élevée correspond à une dose standard pour ces patients présentant une défaillance pharmacocinétique car ils nécessitent une administration orale d'antipsychotique plus importante pour atteindre le taux d'occupation standard des récepteurs D2.

Concernant les facteurs pharmacocinétiques pouvant influencer la quantité de traitement parvenant aux récepteurs cibles, il existe plusieurs explications.

Tout d'abord, la plupart des neuroleptiques sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450 (CYP450). Il s'agit d'une famille d'isoenzymes permettant l'oxydation du substrat, et présentant une affinité plus ou moins spécifique pour certains sous-groupes de médicaments. L'isoenzyme 2D6 est particulièrement impliquée dans le métabolisme des neuroleptiques. Il existe un polymorphisme génétique de certaines isoenzymes du CYP450. Ainsi pour le CYP450 2D6, on retrouve 5 à 10% de caucasiens métaboliseurs lents et quelques sujets déficients en cette enzyme. D'autres sujets porteurs d'autres variantes particulières du CYP450 peuvent être aussi métaboliseurs rapides.

Au total, l'existence d'une variabilité interindividuelle du métabolisme des neuroleptiques entraînent une variabilité des effets thérapeutiques, des effets indésirables et des interactions médicamenteuses (29).

Ensuite, il peut exister un défaut d'absorption, que l'on peut observer chez les patients avec un *bypass* gastrique, un anneau gastrique, une iléostomie, une colectomie ou encore pour des raisons inconnues (12).

Enfin, nous pouvons citer certains facteurs alimentaires exerçant une action sur le métabolisme des neuroleptiques tel que l'effet inhibiteur du jus de pamplemousse sur les isoenzymes 1A2 et 3A4 entraînant une augmentation des taux de clozapine, quétiapine, olanzapine et ziprasidone. A contrario, le tabac induit l'activité de l'isoenzyme 1A2, entraînant une dégradation plus importante de l'olanzapine et de la clozapine avec pour conséquence d'utiliser des doses plus importantes de ces médicaments chez les fumeurs (29) .

### **3.2. La défaillance pharmacodynamique**

Elle est définie par une réponse clinique insuffisante malgré un taux d'occupation des récepteurs D2 striataux de plus de 60%.

Les causes potentielles de cette défaillance sont ici également nombreuses. Il peut s'agir de symptômes thymiques surajoutés (affects dépressifs, impulsivité...) nécessitant l'adjonction d'un traitement thymorégulateur (divalproate de sodium, lamotrigine, carbamazépine ou encore lithium) ou un antidépresseur. D'autre part, il est possible que certains patients nécessitent une occupation des récepteurs D2 bien supérieure à 60% pour obtenir une réponse thérapeutique acceptable.

Ces patients, en l'occurrence, peuvent présenter des symptômes psychotiques et/ou impulsivité associés à de l'agressivité et de la violence et requérant une prise en charge urgente. Ils peuvent répondre à de très hautes doses associées à des taux plasmatiques élevés et l'on suppose alors que ces traitements administrés à hautes doses occupent plus de 60% des récepteurs D2.

Concernant ce dernier point, il convient de rester prudent dans la mesure où aucune étude contrôlée randomisée, ni aucune mesure quantitative par TEP n'en a apporté la preuve, du

fait notamment de la grande difficulté à mener des essais cliniques chez ces patients aux troubles psycho-comportementaux majeurs.

Enfin, une autre cause possible de défaillance du traitement peut être la lenteur de réponse de certains patients à une occupation de 60% des récepteurs D2 striataux. En effet, ces patients ne seront répondeurs que très tardivement, souvent après plusieurs mois de traitement bien conduit, notamment en ce qui concerne la rémission de la psychose ou l'amélioration des symptômes négatifs.

Dans ce cas, les effets en aval du blocage des récepteurs D2 peuvent demander plus de temps avant de se manifester que les six semaines habituellement recommandées pour l'essai d'un traitement.

A l'heure actuelle, nous ne disposons pas de moyen de prévoir quels sujets seront concernés par ces réponses tardives et par conséquent, seul le temps en lui-même peut avoir un effet thérapeutique (12).

## **4. Conduite à tenir devant une résistance aux antipsychotiques**

On considère qu'à court terme, environ 30% des schizophrénies sont peu ou pas améliorées par le traitement antipsychotique (73). A moyen terme, la résistance est plus difficile à chiffrer, du fait du nombre parfois important de sujets perdus de vue dans les études. Elle a été néanmoins évaluée à 10-20% des patients souffrant de schizophrénie (74) .

### **4.1. Clozapine et schizophrénie résistante**

#### **4.1.1. Généralités**

La clozapine est un antagoniste sérotoninergique 5HT<sub>2A</sub> – dopaminergique D<sub>2</sub> et représente l'antipsychotique atypique de référence.

Elle possède un des profils pharmacologiques les plus complexe de tous les antipsychotiques atypiques avec une occupation des récepteurs D<sub>2</sub> moindre (< 60%) et des affinités plus importantes pour beaucoup d'autres récepteurs. Elle est reconnue pour être particulièrement efficace quand les autres médicaments antipsychotiques ont échoué.

Au total, elle est considérée comme le *gold standard* de l'efficacité dans la schizophrénie (12). La clozapine a reçu l'AMM en France au début des années 90 pour les schizophrénies chroniques sévères (c'est-à-dire évoluant depuis au moins deux ans) en cas de résistance (absence de rémission clinique ou sociale malgré la prescription d'au moins deux neuroleptiques à posologie élevée pendant au moins six semaines) ou d'intolérance majeure aux neuroleptiques classiques (45).

Les travaux de Kane ont rapporté la supériorité de la clozapine (900mg/jour maximum) comparativement à l'utilisation de fortes doses de chlorpromazine (1800mg/jour maximum) chez des patients non répondeurs après six semaines à de fortes doses d'halopéridol (posologie moyenne de 60mg/jour) (74).

Kane et al. vont définir la réponse au traitement comme une baisse d'au moins 20% de la BPRS avec un score total d'au plus 36. Ils vont également définir la réponse partielle à la clozapine comme une baisse isolée de 20% du score de la BPRS (72). Par la suite, de nombreuses autres études ont apporté des arguments en faveur de la prescription de clozapine dans les schizophrénies résistantes (Chakos et al. (75), l'étude randomisée contrôlée CUtLASS 2 (76), la méta-analyse du National Institute For Health and Care Excellence (NICE) de 2014 (77)).

Cependant, même si la clozapine est considérée comme l'antipsychotique qui doit être utilisé en première intention dans la schizophrénie résistante, il convient de souligner qu'une méta-analyse Cochrane a échoué à montrer sa supériorité par rapport aux autres ASG (78). De plus, rappelons que la clozapine nécessite une surveillance biologique étroite (numération-formule leucocytaire une fois par semaine pendant les 18 premières semaines de prescription et une fois par mois par la suite) du fait du risque grave d'agranulocytose auquel elle expose, ce qui peut rendre parfois son utilisation délicate chez certains patients.

#### 4.1.2. Autres propriétés de la clozapine

Outre son efficacité sur la symptomatologie schizophrénique résistante, la clozapine a également démontré son utilité dans la réduction du potentiel d'hostilité et de violence chez les patients psychotiques (79).

D'un point de vue pharmacologique, on ne connaît pas les propriétés responsables de cette efficacité accrue qui en font une référence mais néanmoins, il est peu probable que ce soit simplement dû à l'antagonisme 5HT<sub>2A</sub> dans la mesure où la clozapine montre une supériorité

par rapport aux autres antipsychotiques atypiques partageant cette propriété pharmacologique (12).

Enfin, la clozapine est aussi le seul antipsychotique à avoir montré une diminution du risque de suicide dans la schizophrénie. Cette donnée est d'autant plus importante que 25 à 30% des patients schizophrènes font au moins une tentative de suicide et 10% meurent de suicide (12). De façon plus précise, cette diminution porterait aussi bien sur l'idéation suicidaire que sur la fréquence des passages à l'acte, comme a pu le démontrer l'étude de Meltzer et Okayli (80).

## **5. Concept de polypharmacie antipsychotique**

Comme expliqué précédemment, les recommandations de prise en charge suggèrent l'utilisation de la clozapine en cas de psychose résistant au traitement. Néanmoins, quelle doit être la conduite à tenir si la clozapine ne fonctionne pas ou si des raisons médicales empêchent sa prescription ou encore que le patient la refuse ?

Un moyen d'obtenir alors une occupation de plus de 60% des récepteurs D2 est d'utiliser deux antipsychotiques à dose standard (c'est-à-dire aux posologies généralement recommandées). La courbe d'augmentation de l'occupation des récepteurs D2 étant très plate aux niveaux supérieurs de posologie d'une monothérapie, la prescription de doses standards de deux antipsychotiques peut représenter une approche efficace dans la mesure où la courbe d'occupation du récepteur du second antipsychotique peut être plus inclinée (12).

Au total, il faut retenir qu'une monothérapie ou une polypharmacie antipsychotique à très hautes doses doit être utilisée de manière prudente et réfléchie dans des cas de résistance au traitement.

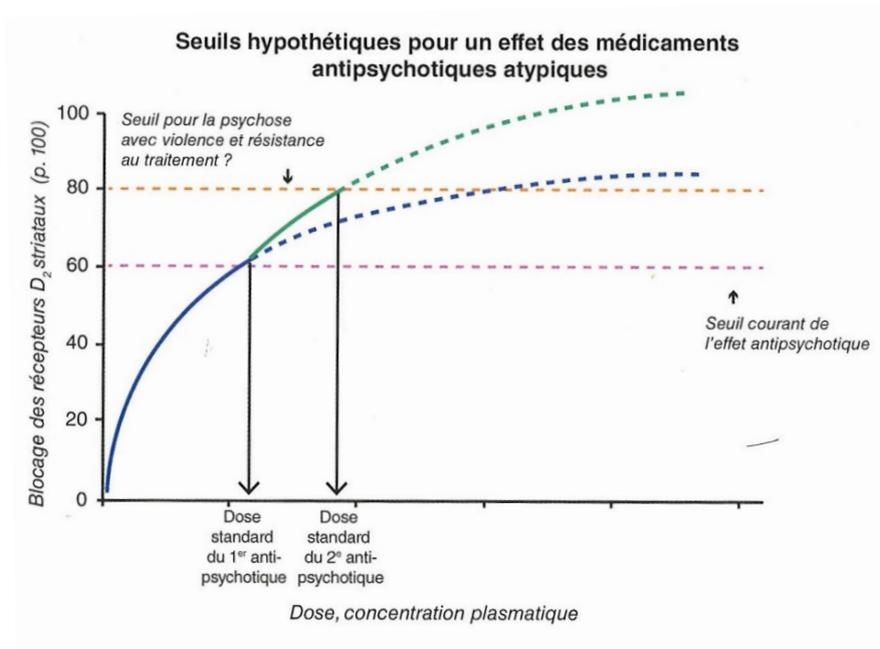


Figure 15 : Absence de réponse et violence : seuils hypothétiques pour un effet des médicaments (12)

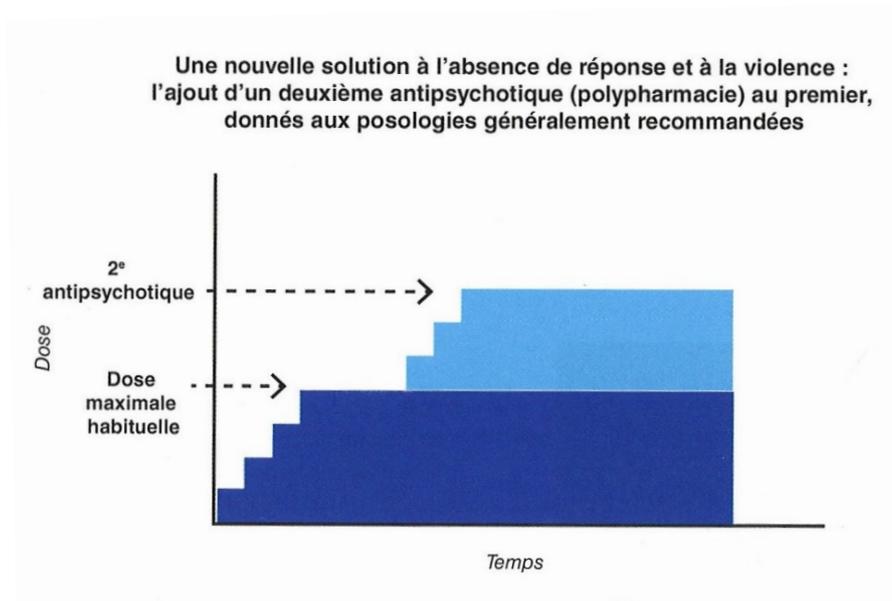


Figure 16 : Absence de réponse et violence : polypharmacie (12)

Compte tenu de la réponse souvent incomplète au traitement et la fréquence de la psychopathologie résiduelle, les cliniciens tentent parfois d'optimiser les résultats en combinant les traitements disponibles qui, seuls, pourraient n'avoir que des effets partiels. La

polypharmacie peut inclure une augmentation avec des médicaments de différentes classes pharmacologiques ou bien des combinaisons de la même classe (81). Bien que dans la schizophrénie l'utilisation combinée de médicaments soit plus la règle que l'exception (82), la base de preuves pour les stratégies d'augmentation des antipsychotiques est relativement clairsemée et non concluante.

Nous soulignerons également le manque de données actuelles sur l'efficacité et la sécurité de la polypharmacie antipsychotique (83) (84). Les données de la littérature suggèrent que la fréquence de la polypharmacie antipsychotique varie avec des taux moyens entre 10 et 40% (82).

On dénombre trois raisons principales justifiant une association d'antipsychotiques :

- Une titration croisée active,
- L'objectif d'augmenter ou d'accélérer l'efficacité du premier antipsychotique avec pour finalité de réduire les effets secondaires en permettant une réduction de dose du premier médicament,
- Ou encore, l'utilisation d'un mécanisme pharmacologique supplémentaire ou bien d'une autre voie d'administration.

Ce concept de polypharmacie antipsychotique peut susciter quelques réserves incluant :

- Des doses totales de médicaments supérieures aux doses nécessaires,
- Des effets indésirables à court et long terme accrus avec nécessairement une augmentation du risque de mortalité,
- Des interactions médicamenteuses,
- Un risque accru de non observance,
- Des difficultés à déterminer précisément la part d'efficacité de chaque traitement.

Comme évoquées précédemment, beaucoup d'études se sont intéressées à la prévalence de la polypharmacie antipsychotique mais seules quelques études contrôlées sur l'utilisation combinée d'antipsychotiques ont été menées. Par conséquent, en l'absence de données probantes, la polypharmacie antipsychotique n'est généralement approuvée qu'en tant que stratégie thérapeutique ultime dans les recommandations pratiques (85) (86).

## IV. LE SWITCH DES ANTIPSYCHOTIQUES EN PRATIQUE

Le passage d'un antipsychotique à un autre, appelé également *commutation d'antipsychotique*, est de plus en plus courant dans notre pratique clinique.

En effet, nous avons à notre disposition, de plus en plus d'antipsychotiques atypiques sur le marché avec des profils réceptologiques et des profils de tolérance différents.

Comme vu précédemment, il est d'usage de passer d'un antipsychotique à un autre pour deux raisons principales : efficacité insuffisante ou problème de tolérance (prise de poids, désordres métaboliques, symptômes extrapyramidaux, hyperprolactinémie, sédation importante, dysfonctions sexuelles, allongement de l'intervalle QT) (87).

Nous pourrions penser qu'il est facile en pratique de passer d'un antipsychotique à un autre mais l'expérience montre que cela peut être problématique pour de nombreux patients. Nous verrons dans cette partie que la commutation d'antipsychotique constitue un véritable « art » et nécessite en réalité une certaine habileté et qu'il est capital voire indispensable pour le clinicien de bien connaître, à la fois, le profil réceptologique et la demi-vie des antipsychotiques en question (12).

### 1. Les équivalences entre les antipsychotiques

#### 1.1. Différentes méthodes

La capacité à calculer la dose équivalente est importante lors de la comparaison ou la commutation d'antipsychotiques différents dans le traitement de la schizophrénie (88). Plusieurs méthodes sont disponibles pour calculer une équivalence de dose d'antipsychotique ; quatre méthodes de consensus ont été décrites.

La chlorpromazine a été utilisée comme médicament comparateur standard dans la majorité des études d'équivalence de doses et la rispéridone a été utilisée pour la plupart des études de consensus.

Pour minimiser le risque d'effets indésirables et maximiser la probabilité de succès, le clinicien doit choisir une dose cible appropriée lors du changement d'antipsychotique.

### 1.1.1. L'équivalent chlorpromazine/chlorpromazine équivalent (CPZeq)

Davis a développé la notion empirique d'*équivalent-chlorpromazine* à partir d'études contrôlées utilisant la chlorpromazine comme comparateur standard. Il s'agissait d'essais en double aveugle comparant la chlorpromazine aux antipsychotiques de première génération (89).

La réponse clinique optimale a été déterminée par le médecin de l'étude puis a été utilisée pour estimer empiriquement l'équivalence d'efficacité entre les médicaments. Les équivalents de chlorpromazine ont ensuite été développés en référence à la posologie d'un antipsychotique en milligrammes par jour (mg/jour) qui était aussi efficace que 100mg/jour de chlorpromazine.

Selon cette approche, il est possible d'aboutir au même effet thérapeutique avec tous les neuroleptiques à condition de moduler leurs doses et il serait donc possible de déterminer le rapport entre la dose d'un neuroleptique quelconque et la dose de chlorpromazine permettant d'aboutir à cet effet (29).

Ainsi, 2mg d'halopéridol sont considérés comme équivalent à 100mg de chlorpromazine (90) (rapport CPZeq d'un facteur 50 ; néanmoins, selon les études, cette équivalence peut varier entre 40 et 60).

Par la suite, Woods a élaboré des tableaux d'équivalence de dose pour les antipsychotiques de seconde génération basées sur la méthodologie de Davis (91).

Il a établi les équivalents de chlorpromazine en se basant sur la dose minimale efficace c'est-à-dire la dose la plus faible significativement supérieure au placebo et a déterminé les équivalences suivantes pour les antipsychotiques de seconde génération : 2mg de rispéridone équivalent à 5mg d'olanzapine ou à 7,5mg d'aripiprazole ; chacune de ces doses correspondant à 100mg de chlorpromazine ou encore à 2mg d'halopéridol.

Il convient néanmoins de souligner que ces chiffres offrent une vision plutôt simpliste des neuroleptiques.

En effet, l'équivalence de deux neuroleptiques, calculée pour des posologies données, n'existe pas forcément quand on les augmente ou les diminue proportionnellement dans la mesure où les effets cliniques de ces médicaments sont parfois dépendant des doses employées.

La méthode la plus récente de calcul d'équivalent-chlorpromazine, a été élaborée par Andreason et al. en 2010 (92).

Les données de base pour estimer de nouveaux équivalents de doses ont été dérivées des lignes directrices consensuelles préexistantes (93), où des doses d'antipsychotiques de première génération et de seconde génération, respectivement halopéridol et rispéridone ont été estimées.

1.1.2. Doses quotidiennes définies / Doses moyennes classiques / Defined Daily Doses / The DDD method

La DDD est définie comme la dose moyenne d'entretien supposée, par jour, pour son indication principale chez l'adulte. Il s'agit d'un concept qui a été élaboré par l'Organisation Mondiale de la Santé (94).

Les DDD sont produites par le centre collaborateur de l'OMS pour tous les médicaments figurant dans le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (*the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system*).

Il s'agit d'une méthodologie statistique fondée en 1982 et située à l'institut norvégien de santé publique.

La classification ATC est utilisée pour classer les médicaments. Elle repose sur cinq niveaux de classement qui correspondent aux organes cibles, et aux propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques des différents produits. En principe, une molécule a un code ATC unique. Le système ATC/DDD est le système ATC auquel on a ajouté une mesure de la dose d'entretien quotidienne moyenne supposée pour un médicament utilisé dans son indication principale pour un adulte (95).

Quelques principes doivent être précisés :

- Le poids de référence pour les DDD est un adulte de 70 kilogrammes,
- Les DDD sont basées sur l'indication principale du médicament (dans le cas des antipsychotiques, l'indication retenue est « psychose »),
- Quand une autorité sanitaire ou plus souvent un laboratoire pharmaceutique demande une DDD d'un nouveau médicament, diverses informations doivent être fournies :
  - Les doses utilisées dans les essais cliniques,
  - Les données d'études de marché sur les doses utilisées dans divers pays.

Une fois la DDD attribuée, les données sont toujours réexaminées trois ans après leur inclusion dans l'index ATC.

L'OMS souligne que les DDD sont principalement une mesure standardisée de la consommation de médicaments et que, par conséquent, leurs utilisations comme mesure de l'équivalence de dose peuvent être trompeuses (96).

D'autre part, Rijcken et al. soulignent dans une étude que lorsque l'on compare les équivalents de chlorpromazine aux doses quotidiennes moyennes utilisées des neuroleptiques, les résultats obtenus sont loin d'être homogènes (97).

En effet, ces DDD sont en général définies lors du traitement d'entretien. Pour exemple, la DDD de la chlorpromazine est de 300mg/j comparativement à 8mg d'halopéridol (rapport DDDeq 37.5, au lieu de 40 à 60 en CPZeq) (29). Dans leur étude sur la méthode DDD, Leutch et al. ont extrait la DDD de tous les médicaments énumérés dans la section « antipsychotiques » de l'indice ATC/DDD de l'OMS et ont calculé les doses équivalentes à 1mg d'olanzapine, 1mg de rispéridone, 1mg d'halopéridol et 100mg de chlorpromazine. L'halopéridol et la chlorpromazine sont probablement les antipsychotiques de première génération les plus étudiés.

De la même manière, l'olanzapine et la rispéridone sont les plus anciens antipsychotiques de seconde génération et par conséquent nous disposons à leur sujet de beaucoup d'informations.

En utilisant l'olanzapine comme exemple, la formule pour dériver les doses de chaque médicament équivalent à 1mg d'olanzapine est :  $DDD \text{ du médicament} / 10$ , car la DDD de l'olanzapine est 10mg (96).

### 1.1.3. Méthodes de consensus

Quatre méthodes de consensus ont été décrites utilisant la rispéridone comme médicament comparateur et reposant sur la connaissance et l'expérience d'experts (88).

Kane et al. en 2003 ont décrit les résultats d'un consensus de 47 experts des Etats-Unis qui ont estimé les équivalents de différents antipsychotiques pour des doses fixes d'halopéridol et de rispéridone. Ils ont considéré que 10mg d'halopéridol équivalent à 491.9mg de chlorpromazine (93).

Par la suite, Buckley en 2005 a évalué les opinions de 375 participants à un meeting annuel de l'American Psychiatric Association (APA). Les participants ont été invités à estimer les doses équivalentes d'olanzapine, de quétiapine, ziprasidone et aripiprazole à 4mg de rispéridone. Les cliniciens ont estimé que 4mg de rispéridone étaient équivalent à 15mg d'olanzapine (42% des cliniciens), à 600mg de quétiapine (51%), à 160mg de ziprasidone (51%) et à 15mg d'aripiprazole (41%) (98).

En 2006, Simpson et al. ont développé des équivalents de rispéridone pour une étude sur les effets de la rispéridone en injection musculaire retard.

Sept experts ont évalué des revues systématiques de données cliniques et précliniques pour estimer les équivalences de rispéridone pour 16 antipsychotiques mais la méthode n'a pas été décrite plus en détail (99).

Enfin, plus récemment, en 2010, Gardner et al. ont fait état de la dernière réunion de consensus réunissant 46 participants de 18 pays. Les cliniciens ont fourni des recommandations posologiques concernant le traitement des troubles psychotiques pour 37 agents oraux et 14 agents parentéraux à action rapide et 10 à action prolongée.

Avec l'olanzapine 20 mg / jour comme référence, les ratios d'équivalence clinique estimés des agents oraux allaient de 0,025 pour le sulpiride à 10,0 pour le trifluoperidol (100).

	CLASSIC MEAN METHOD Leutch - 2015	MINIMUM EFFECTIVE DOSE METHOD Leutch - 2014	CONSENSUS BASED METHOD Andreassen - 2009	CONSENSUS BASED METHOD Gardner - 2010
Amisulpride	38,3 mg	-	-	34,4 mg
Aripiprazole	1,41 mg	1,33 mg	1,34 mg	1,49 mg
Clozapine	30,6 mg	40 mg	22,8 mg	20 mg
Haloperidol	0,74 mg	0,53 mg	0,39 mg	0,5 mg
Risperidone	0,38 mg	0,27mg	0,28 mg	0,3 mg

Tableau 2 : Equivalences de doses pour 1mg d'olanzapine

## **1.2. Limites**

Patel et al. concluent dans leur étude que la comparaison des méthodes de calcul de l'équivalence de dose d'antipsychotique suggère que différentes méthodes donnent des équivalences différentes et que les preuves ne sont pas suffisamment robustes pour que l'une de ces méthodes puisse être considérée comme une méthode de référence.

Ainsi, le choix de la méthode peut introduire un biais, soit une surestimation ou une sous-estimation de la dose équivalente.

Par conséquent, les rapports d'essais cliniques devraient systématiquement inclure une justification du choix de la méthode de calcul de l'équivalence de dose (88).

Idéalement, une méthode robuste d'estimation de l'équivalence de dose pour l'efficacité devrait être développée, valable pour différents diagnostics. Cela devrait commencer par une mesure concertée et unifiée pour évaluer l'efficacité de la réponse clinique dans les essais, qui refléterait également la réponse dans la pratique clinique, tout en reconnaissant que tous les antipsychotiques ne seraient pas aussi efficaces (101) (102).

La réponse clinique pourrait alors être validée de façon externe par des études des taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 car on sait qu'une réponse clinique nécessite environ 65 à 70% d'occupation des récepteurs D2 dans le striatum.

Par exemple, la rispéridone à 5 mg entraîne une occupation identique des récepteurs D2 à 20 mg d'olanzapine (32). Aucune méthode d'équivalence de dose publiée n'a été explicitement basée sur les données d'occupation des récepteurs D2, bien que les autres systèmes de récepteurs puissent jouer un rôle dans le mécanisme d'action des antipsychotiques. De plus, les nouveaux antipsychotiques en développement reposent sur le système glutamatergique et la comparaison entre ces médicaments plus récents et les antipsychotiques D2 plus anciens sera probablement nécessaire à l'avenir.

## 2. Les risques potentiels des relais entre antipsychotiques

### 2.1. Les paramètres à prendre en compte lors de la commutation d'antipsychotiques

#### 2.1.1. La demi-vie des antipsychotiques :

Comme expliqué précédemment, la connaissance sur l'absorption et la demi-vie des antipsychotiques concernés constitue un élément crucial pour guider le clinicien qui cherche à savoir quand l'état d'équilibre sera atteint lorsqu'un traitement antipsychotique est mis en place, ou quand il sera éliminé lorsqu'il est arrêté.

On considère que cela prend environ 4 à 5 fois la demi-vie d'élimination pour qu'une molécule atteigne l'état d'équilibre ; et le même laps de temps pour que la molécule soit éliminée du compartiment plasmatique, une fois arrêtée. Les différents temps de demi-vie peuvent être regroupés de la manière suivante :

Temps ½ Vie	Molécules
Entre 6 et 12h	<ul style="list-style-type: none"><li>• Amisulpride</li><li>• Clozapine</li><li>• Loxapine</li></ul>
≥ 24h	<ul style="list-style-type: none"><li>• Quétiapine LP</li><li>• Halopéridol</li><li>• Risperidone</li><li>• Palipéridone</li></ul>
≥ 30H	<ul style="list-style-type: none"><li>• Olanzapine</li></ul>
≥ 72h	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aripiprazole</li></ul>

Tableau 3 : Temps de demi-vie des différents antipsychotiques

### 2.1.2. L'affinité des antipsychotiques concernés pour les divers récepteurs

En sachant que les antipsychotiques varient dans leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2, un blocage dopaminergique D2 efficient sera atteint pour des doses très variables d'un antipsychotique à l'autre.

De manière encore plus importante, il sera atteint, avant, en même temps ou après seulement avoir bloqué d'autres récepteurs. Par conséquent, les effets secondaires associés au blocage de ces autres récepteurs surviendront en même temps que l'effet antipsychotique recherché ou non.

Si l'on imagine un instant que tous les antipsychotiques typiques et atypiques aient la même affinité pour le récepteur D2 et que l'on examine leur affinité relative pour les autres récepteurs concernés, lorsque l'affinité relative pour le récepteur est plus importante que pour le récepteur D2, nous devons alors nous attendre à un effet secondaire lié à l'occupation de ce récepteur.

Ainsi, les « pines » ont une affinité relative plus importante pour les récepteurs histaminergiques et muscariniques alors que les « dones » possèdent une affinité relative plus faible pour ces mêmes récepteurs.

Par conséquent, les « pines » seront responsables d'effets secondaires muscariniques et histaminergiques avant d'atteindre un blocage D2 suffisant permettant d'obtenir l'action antipsychotique recherchée, ce qui n'est pas le cas des « dones » (87).

Dans cette partie, nous allons passer en revue le contexte pharmacologique du blocage fonctionnel ou de la stimulation des récepteurs d'intérêt en ce qui concerne les antipsychotiques atypiques et les phénomènes potentiels de retrait et de rebond.

## **2.2. Les symptômes de sevrage / retrait**

Ils sont caractérisés par l'apparition de symptômes physiques après l'arrêt de médicaments psychotropes. Leur connaissance est cruciale pour planifier des stratégies de commutation adéquates (103).

On distingue les symptômes liés à un sevrage histaminergique (anxiété, agitation, akathisie, insomnie, symptômes extra pyramidaux), adrénergique (tachycardie, hypertension),

cholinergique (anxiété, agitation, insomnie, confusion, hypersialorrhée, syndromes extrapyramidaux / akathisie) et dopaminergique (symptômes psychotiques, agitation, akathisie, dyskinésies de retrait).

### **2.3. Les syndromes de rebond / blocage**

Ils peuvent survenir lorsqu'on passe d'un antipsychotique avec un blocage histaminergique ou muscarinique relativement important (par exemple : la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine) vers un antipsychotique avec un blocage plus faible pour ces récepteurs ( par exemple : l'aripiprazole, l'halopéridol, la rispéridone, la palipéridone) (87).

- Le rebond cholinergique : il se caractérise par de l'anxiété, confusion et de symptômes extrapyramidaux,
- Le rebond histaminergique : il se caractérise par la survenue d'anxiété, d'agitation, d'insomnie ou encore de symptômes extrapyramidaux,
- Le rebond sérotoninergique : nous ne disposons presque pas à l'heure actuelle de données spécifiques sur les phénomènes de rebond associés à la sérotonine (103).

### **2.4. Les syndromes d'hypersensibilité**

#### **2.4.1. Les dyskinésies tardives**

##### **2.4.1.1. Généralités**

Elles appartiennent au groupe des troubles moteurs tardifs induits par antipsychotiques (TMTA). Le DSM-5 retient comme critère l'apparition de mouvements involontaires « en association à un traitement neuroleptique pris depuis au moins quelques mois ou qui persistent au-delà de quatre à huit semaines après l'arrêt ou le changement de dose » et précise que « ces symptômes peuvent se développer après une plus courte période chez les sujets âgés » (9).

Elles se caractérisent par des mouvements involontaires :

- De la sphère bucco-linguo-faciale tels qu'un mâchonnement, une rétraction des commissures des lèvres, une protrusion, une rétraction lente et répétitive entraînant le « signe du bonbon » ou encore des contractions linguales irrégulières,
- Des extrémités des membres supérieurs tels que des mouvements de flexion-extension des mains et des doigts en « joueurs de piano ou de guitare ».

La prévalence vie-entière des dyskinésies est estimée à 20 à 40% dans une population de patients traités par antipsychotiques. Elle augmente avec l'âge qui constitue le principal facteur de risque non médicamenteux (104).

#### 2.4.1.2. Hypothèses physiopathologiques des TMTA

Pour rappel, le contrôle du mouvement volontaire met en jeu deux voies au niveau des noyaux gris centraux :

- Une voie directe entraînant une augmentation de l'ampleur du mouvement,
- Une voie indirecte qui diminue la rapidité et l'amplitude du mouvement.

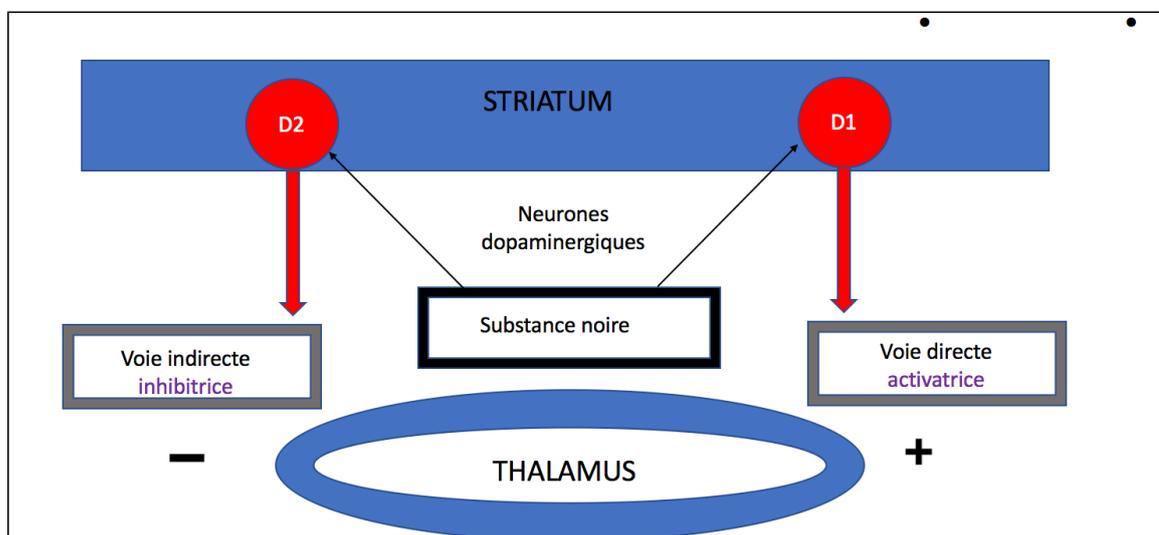


Figure 17 : La voie nigro-striale et les neurones dopaminergiques

La dopamine active la voie directe et inhibe la voie indirecte. D'après ce postulat, les différentes hypothèses physiopathologiques sont :

- Une hypersensibilité dopaminergique : le blocage chronique des récepteurs entraîne une hypersensibilité à la dopamine du système dopaminergique nigrostrié. Initialement, ce blocage entraînerait un « défaut » de dopamine, correspondant cliniquement aux syndromes extrapyramidaux aigus. Secondairement, il serait « compensé » par une « *up-regulation* » physiologique (augmentation du nombre de récepteurs dopaminergiques) avec pour conséquence les dyskinésies,
- L'hypothèse de la plasticité synaptique : les synapses ont la capacité d'augmenter ou de diminuer le flux de transmission, basée sur un apprentissage préalable par le biais de divers mécanismes tel que l'augmentation du calcium intracellulaire. Un blocage chronique des récepteurs et son hypersensibilité entraîneraient un défaut d'adaptation de la plasticité synaptique au niveau corticostriatal avec pour conséquence un déséquilibre entre les voies directe et indirecte. Aussi, cela pourrait expliquer la persistance des mouvements anormaux malgré l'arrêt du blocage dopaminergique et ce du fait d'un mauvais programme d'apprentissage (105),
- L'hypothèse du stress oxydatif : Un blocage chronique des récepteurs dopaminergiques entraînerait un « turn-over » de la dopamine ainsi qu'une production de peroxyde d'hydrogène et de radicaux libres. Pour appuyer cette hypothèse, un gène codant pour l'enzyme manganèse superoxyde-dismutase (MnSOD) éliminant les radicaux libres, a été identifié (106).

#### 2.4.2. La psychose d'hypersensibilité

Elle est également appelée « psychose à déclenchement rapide » (107) ou encore « psychose de super sensibilité » (108).

Après un arrêt brusque des antagonistes de la dopamine, une psychose de rebond pourrait se développer en raison de la régulation positive des récepteurs par une sensibilité plus élevée pour la dopamine physiologiquement libérée.

Autrement dit, l'absence de stimulation des récepteurs dopaminergiques entraîne une augmentation de la sensibilité (hypersensibilité de dénervation) ainsi qu'une augmentation du nombre de récepteurs (*up-regulation*).

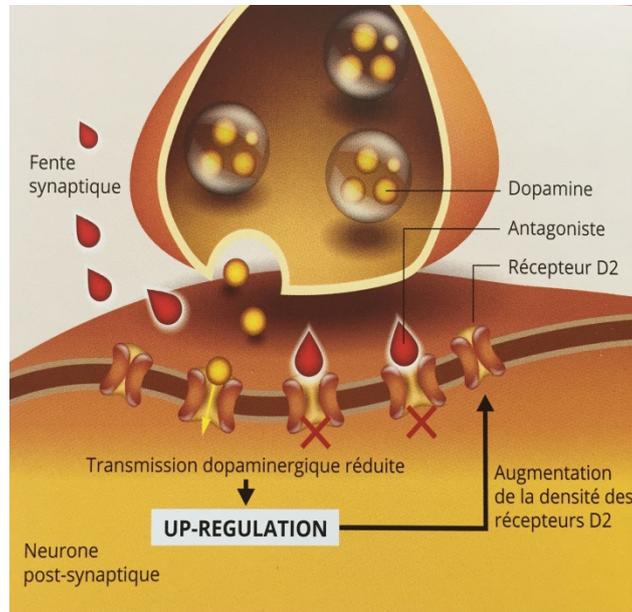


Figure 18 : Phénomène d'« *up-regulation* »

Dans les modèles animaux, un manque de dopamine induit expérimentalement entraîne une hypersensibilité postsynaptique du système nigrostriatal (109).

Une telle augmentation de l'hypersensibilité a été considérée comme responsable de la survenue de dyskinésies tardives après des durées de traitement plus longues avec des antagonistes des récepteurs D2, en particulier avec des antipsychotiques conventionnels très puissants (110).

Après l'arrêt brusque de ces substances ou le passage à la quétiapine ou à la clozapine, deux composés se fixant seulement sur le récepteur D2 pendant une courte période, une dyskinésie de sevrage, un rebond parkinsonien ou encore une akathisie pourraient survenir (111).

Davis et Rosenberg (112) ont postulé qu'il pourrait y avoir un mécanisme similaire dans le système limbique comme une conséquence potentielle de l'hypersensibilité des récepteurs de la dopamine par analogie avec le mécanisme proposé pour les dyskinésies tardives. Cette hypothèse est à la base du concept de psychose de supersensibilité, indiquant une régulation

positive compensatoire et une augmentation correspondante des récepteurs survenant au cours du traitement antipsychotique.

Dans une étude, Silvestri et al. ont démontré que la liaison au récepteur dopaminergique D2 était augmentée après un traitement à long terme par des antipsychotiques chez l'homme en utilisant in vivo l'imagerie des neurorécepteurs via la TEP. Après un arrêt temporaire de 14 jours du traitement antipsychotique, ils ont mesuré les potentiels de liaison des récepteurs dopaminergiques D2 à l'aide d'un radio-ligand le 11 [C] raclopride. Les potentiels de liaisons obtenus ont été comparés aux potentiels de liaisons des sujets témoins naïfs d'antipsychotiques atteints de schizophrénie. Au total, ils ont noté une augmentation significative des potentiels de liaisons au récepteurs D2 de 34% (113). L'ajout ou le relais par un agoniste dopaminergique viendrait solliciter ces récepteurs, provoquant leur activation et déclenchant une « psychose d'hypersensibilité » (7).

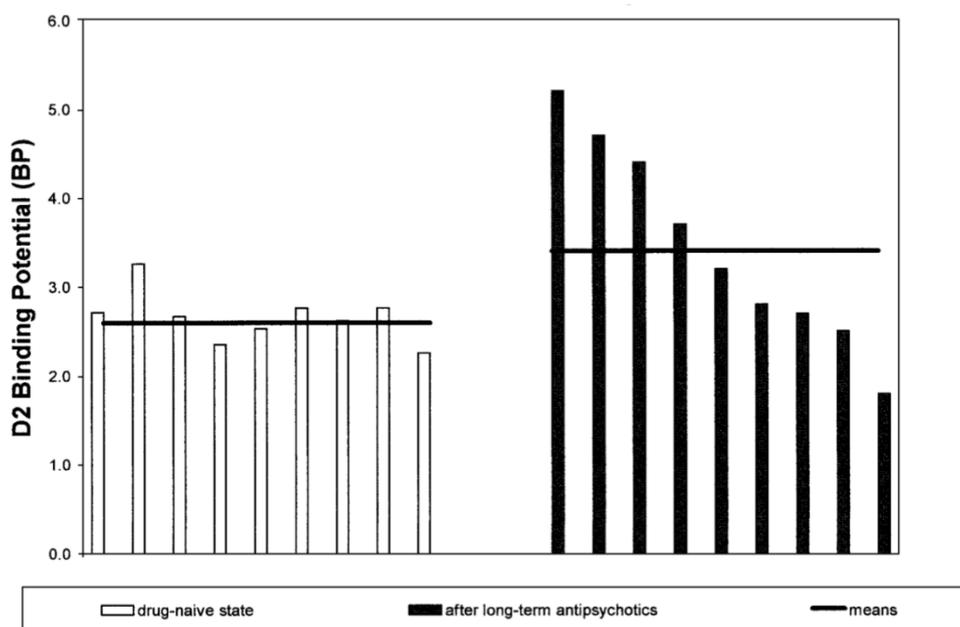


Figure 19 : Occupation des récepteurs D2 sans et après traitement prolongé par antipsychotiques (113)

Concernant le schéma ci-dessus, les barres vides représentent les potentiels de liaison D2 attendus dérivés des neuf sujets témoins naïfs d'antipsychotiques atteints de schizophrénie.

Les barres noires représentent les potentiels de liaison D2 des neuf sujets atteints de schizophrénie mesurés 14 jours après le retrait du médicament antipsychotique. L'augmentation des potentiels de liaisons D2 après des antipsychotiques à long terme était significative ( $P = 0,04$ ).

D'autre part, il convient de souligner que dans cette présente étude, le phénomène *d'up-regulation* était similaire chez les patients préalablement traités avec des antipsychotiques conventionnels ou de deuxième génération (113).

En pratique, le rebond dopaminergique va se caractériser par l'émergence d'une symptomatologie psychotique, voire un état maniaque, de l'agitation ou encore de l'agressivité (87).

Il semble important de noter qu'une psychose de rebond doit être distinguée d'une ré-exacerbation ou d'une réapparition des symptômes induits par le stress de retrait/ sevrage (103). En effet, l'apparition de symptômes psychotiques dans le cas de ré-exacerbation ou de stress induit par le sevrage, la rechute survient en général plus rapidement après la diminution ou l'arrêt du traitement antipsychotique (107), alors que pour la psychose de rebond, la littérature actuelle rapporte un délai d'environ 6 semaines après l'arrêt du médicament par voie orale et 3 mois après les traitements par IMR (114).

Cependant, la distinction n'est pas toujours aisée et la notion de stabilité de la maladie, qui peut varier d'un patient à l'autre doit être prise en compte.

Enfin, il convient également de souligner que dans le cas de la psychose de rebond, les symptômes devraient s'atténuer plus rapidement lors de la réintégration du médicament par rapport au cas de la rechute de la pathologie sous-jacente (103).

### **3. Les stratégies pour diminuer les effets rebonds**

Plusieurs stratégies existent pour tenter de diminuer l'importance des phénomènes de rebond.

Pour éviter le rebond cholinergique, l'utilisation concomitante d'anticholinergiques peut aider. Pour diminuer le risque d'insomnie de rebond liée à l'arrêt d'un antipsychotique à forte affinité histaminergique H1, l'addition de benzodiazépines ou d'autres sédatifs peut être une stratégie utile.

Il est admis que la stratégie du schéma en plateau, que nous détaillons dans la section suivante, est le meilleur procédé pour essayer d'éviter les phénomènes de rebond (115).

En ce qui concerne la prise en charge des mouvements anormaux, il est recommandé de diminuer progressivement le traitement jusqu'à l'arrêt complet si l'état clinique le permet ou jusqu'à une dose qui combine un ratio efficacité/tolérance satisfaisant. Une deuxième possibilité est de relayer la prescription d'antipsychotique de première génération par une molécule de seconde génération (clozapine, quétiapine). A noter que la respérine et la tétrabenazine qui sont des agents entraînant une déplétion présynaptique en dopamine par l'inhibition de son transporteur, pourraient diminuer près de 50% des symptômes de dyskinésie tardive. Enfin, nous rappellerons que les anticholinergiques aggravent les dyskinésies tardives et sont indiqués en cas de dyskinésie aiguë et sur une courte durée (104).

### **4. Les différentes modalités de commutation**

Lors d'une commutation d'antipsychotiques, deux paramètres essentiels sont à prendre en compte : l'affinité des antipsychotiques concernés pour les récepteurs d'une part, et la demi-vie des antipsychotiques d'autre part.

#### ***4.1. Le passage en plateau = la commutation progressive***

Cette stratégie consiste à introduire progressivement le nouvel antipsychotique à dose croissante et par la suite, diminuer doucement les doses du premier antipsychotique. Cette technique minimise le risque de symptômes de sevrage et d'interactions médicamenteuses

(115). Cependant, des doses sous-thérapeutiques d'antipsychotiques sur des périodes prolongées augmentent le risque d'exacerbation des symptômes. Le schéma en plateau est particulièrement recommandé dans les circonstances suivantes :

- Lors du passage d'un antipsychotique à fort blocage histaminergique ou cholinergique vers un antipsychotique à faible blocage de ces deux récepteurs (exemple : olanzapine, quétiapine, clozapine vers rispéridone, palipéridone, aripiprazole),
- Lors du passage d'un antipsychotique à courte demi-vie vers un autre à longue demi-vie (exemple : quétiapine, rispéridone, palipéridone vers aripiprazole),
- Lors du passage d'un antipsychotique à forte affinité D2 vers un autre à moindre affinité D2 (halopéridol, rispéridone, palipéridone vers quétiapine, clozapine) ou encore vers un agoniste partiel (aripiprazole).

Correll propose un schéma en plateau se déroulant de la manière suivante : après ajout du nouvel antipsychotique à 75% - 80% de sa posologie finale pendant un temps donné correspondant à quatre ou cinq fois sa demi-vie, le prescripteur commencera seulement à diminuer plus ou moins rapidement l'antipsychotique pré switch de 25% à 50% toutes les quatre à cinq demi-vies (6) .

#### **4.2. Le passage direct = la commutation brusque**

Elle se réfère à une discontinuation brutale de l'antipsychotique actuel avec initiation immédiate du nouveau médicament. Les avantages de cette technique sont sa rapidité et le faible potentiel d'interactions médicamenteuses.

Le plus grand inconvénient de cette approche reste la possibilité de diverses réactions de sevrage et rebonds (cholinergique, histaminergique, dopaminergique). Correll rapporte que sauf effet indésirable grave lié au premier antipsychotique, nécessitant alors son arrêt immédiat, les stratégies de commutation abrupte devraient être évitées (6). Cependant, nous soulignerons qu'en pratique, ces stratégies sont assez fréquemment réalisées pour essayer de « gagner du temps » et limiter la durée d'hospitalisation.

### 4.3. La technique du chevauchement = « cross tapering » = titration croisée

On parle également de passage ascendant (c'est-à-dire introduire progressivement le nouvel antipsychotique à dose croissante et arrêter ensuite de manière brutale le premier antipsychotique) ou inversement de passage descendant (consiste en l'arrêt progressif du premier antipsychotique et introduction du nouvel antipsychotique brutalement à dose thérapeutique).

Cette technique est clairement la méthode la plus sûre pour prévenir les rechutes et convient aux patients récemment stabilisés pour lesquels un changement de traitement est nécessaire du fait d'effets indésirables ou encore quand la réponse au traitement n'est que partielle ou insatisfaisante.

Les inconvénients de cette technique de commutation comprennent les risques potentiels d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables supplémentaires pendant que les deux médicaments sont pris simultanément.

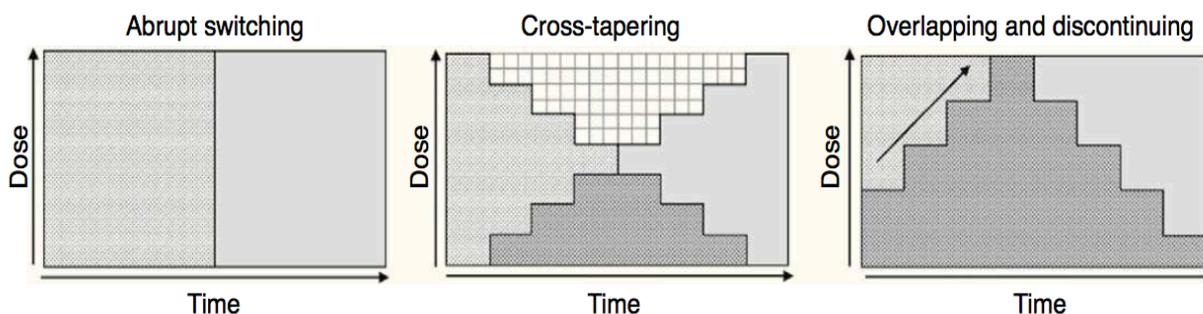


Figure 20 : types de stratégies pour la commutation d'antipsychotiques (116)

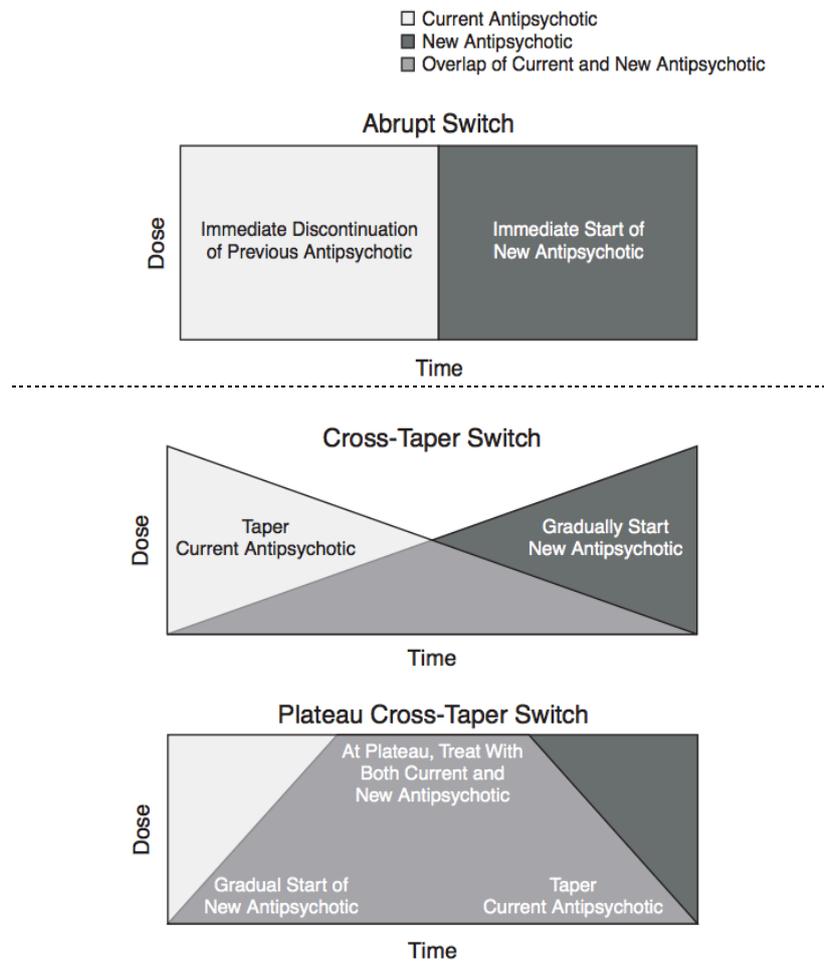


Figure 21 : Stratégies pour la commutation d'antipsychotiques (117)

Technique de commutation	Avantages	Inconvénients
Brusque	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapide</li> <li>- Simple</li> <li>- Moins d'erreurs de médication</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- risque d'exacerbation des symptômes</li> <li>- risque de réactions de sevrage</li> <li>- Ne convient pas au remplacement de la clozapine</li> <li>- Exige une surveillance étroite</li> </ul>
Croisée/ « Cross-tapering »	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peut atténuer les SEP</li> <li>- risques de réaction de sevrage</li> <li>- risque de rechute</li> <li>- risque d'insomnie et d'agitation</li> <li>- Plus approprié pour les patients récemment stabilisés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Possibilité d'être à dose sous thérapeutique</li> </ul>
Chevauchement et discontinuation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- risques de réaction de sevrage</li> <li>- risque de rechute</li> <li>- risque d'insomnie et d'agitation</li> <li>- Plus approprié pour les patients récemment stabilisés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- risque de polypharmacie</li> <li>- risque d'effets indésirables</li> <li>- risque d'interactions médicamenteuses</li> </ul>

Tableau 4 : Avantages et inconvénients des différentes stratégies de commutation d'antipsychotiques

#### **4.4. *Recommandations pour la commutation d'antipsychotiques***

##### **4.4.1. Généralités**

Comme évoqué précédemment, le processus de commutation n'est pas une opération simple, cependant certaines difficultés pourraient être évitées ou au moins réduites grâce à une stratégie appropriée.

En dépit de son caractère fréquent, nous disposons de très peu de preuves issues d'essais cliniques pour nous guider dans le processus de changement d'antipsychotiques.

De plus, il convient de souligner que ces essais cliniques qui évaluent la substitution des antipsychotiques présentent plusieurs limites :

- Ils sont constitués par des échantillons de petite taille,
- La grande majorité de ces études ont été menées chez des patients souffrant de schizophrénie alors que ces médicaments sont couramment utilisés pour d'autres indications et dans d'autres populations et par conséquent, ce qui pourrait influencer le résultat du changement,
- Enfin, dans les essais cliniques existants, la comparaison se limite principalement à la commutation d'antipsychotique par rapport au maintien de la thérapie précédente ce qui favorise les médicaments étudiés (116).

##### **4.4.2. Fréquence de la commutation d'antipsychotique**

Sur une période d'un an, environ 30% des patients souffrant de schizophrénie changent de traitement antipsychotique (5).

D'autre part, la fréquence de commutation augmente avec le temps. Covell et al. ont constaté que sur un échantillon aléatoire de 400 patients schizophrènes suivis en ambulatoire, l'incidence de la substitution des antipsychotiques était de 21% à trois mois et de 41% à deux ans.

Enfin, 40% des patients ayant changé d'antipsychotiques au moins une fois, ont changé une deuxième fois au cours des deux premières années de leur suivi (118).

Comme le montrent ces résultats, cette situation est non seulement assez courante dans la pratique clinique, mais aussi très limitée dans son succès et ce d'autant plus si l'on tient

compte, comme une étude le suggère que les patients reviennent assez souvent à prendre l'antipsychotique pré switch (119).

En effet, comme le soulignent Leslie et al., il arrive souvent que la commutation ne produise pas les effets escomptés et qu'un nombre important de patients reviennent à l'antipsychotique précédent.

Les auteurs de cette étude ont examiné les résultats de la phase 1 de l'étude CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness*) afin de déterminer s'il était plus avantageux de continuer à prendre le médicament de départ ou de passer à un autre antipsychotique.

Les personnes assignées au hasard à l'olanzapine et à la rispéridone qui continuaient à prendre leurs médicaments de base avaient des périodes significativement plus longues avant l'arrêt, que les personnes ayant reçu un autre traitement antipsychotique.

Autrement dit, l'incidence de l'interruption du traitement était plus faible chez les patients pour lesquels la randomisation entraînait la poursuite du traitement par olanzapine ou rispéridone, que chez les patients ayant changé pour l'un de ces deux traitements antipsychotiques (119).

En conclusion, ces résultats suggèrent que les avantages de l'antipsychotique pré-switch devraient être maximisés avant de prendre la décision de commuter d'antipsychotique (119).

#### 4.4.3. Contre-indications possibles à la commutation d'antipsychotiques (120)

- De manière évidente, les patients en rémission d'un épisode psychotique aigu et qui prennent un traitement qui a réussi à traiter cet épisode,
- La recommandation, qu'après traitement, le patient soit stable trois à six mois avant de changer de traitement (période de temps utilisée dans la majorité des essais clinique pour la commutation d'antipsychotiques),
- Les patients lesquels une efficacité du traitement par APAP a été constatée avec une non réponse au traitement per os,
- Précédente réponse excellente à un antipsychotique,
- Refus du patient ou de sa famille.

#### **4.5. Cas particulier de l'aripiprazole**

Il s'agit d'un cas spécifique car d'une part, il possède des propriétés pharmacologiques différentes et d'autre part, il présente une plus grande affinité pour les récepteurs D2 que beaucoup d'autres médicaments. Son administration entraîne un sevrage du premier médicament sur ces récepteurs.

##### **- Relais par l'aripiprazole (12) :**

Passage d'une « pine » à l'aripiprazole : démarrer l'aripiprazole à dose modérée puis l'augmenter sur trois à sept jours et arrêter la « pin » sur deux semaines.

La diminution lente de la pine permet de minimiser le syndrome de sevrage via une réadaptation des récepteurs cholinergiques et histaminergiques et de compenser progressivement l'effet sédatif tandis que la dose optimale d'aripiprazole est en cours d'instauration.

Passage d'une done à l'aripiprazole : Le schéma de commutation est similaire au précédent, à la différence qu'il est possible de sevrer les dones sur une semaine du fait du moindre risque de sevrage anticholinergique et antihistaminergique.

##### **- Remplacement de l'aripiprazole :**

Passage de l'aripiprazole à une « pine » : il faut arrêter immédiatement l'aripiprazole du fait de sa haute affinité pour les récepteurs D2 d'une part mais aussi parce que sa demi-vie est très longue (environ trois jours) et démarrer la pine à dose modérée avec augmentation progressive sur deux semaines.

Passage de l'aripiprazole à une « done » : le schéma de remplacement est similaire à la différence que la « done » peut être augmentée de manière progressive sur une semaine.

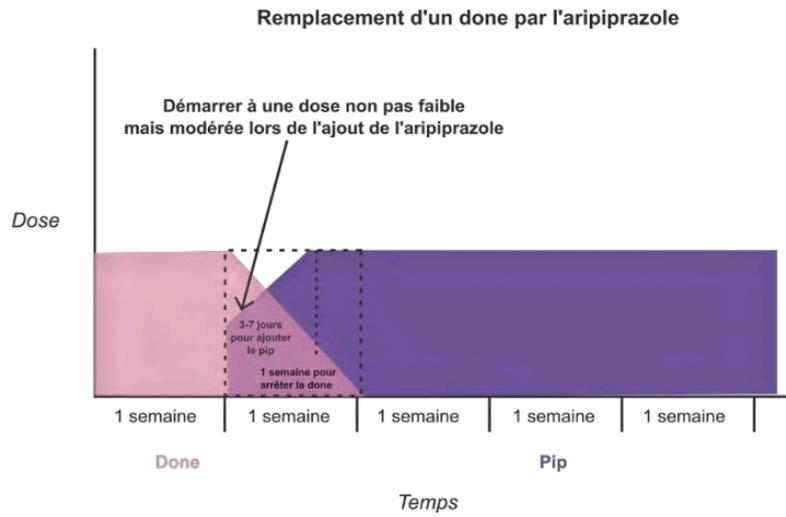


Figure 22 : Remplacement d'une « done » par l'aripiprazole (12)

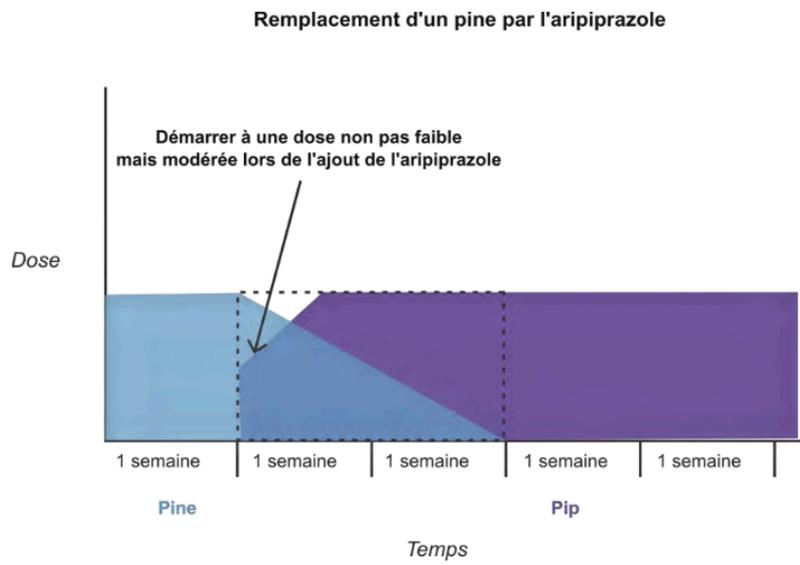


Figure 23: Remplacement d'une « pine » par l'aripiprazole (12)

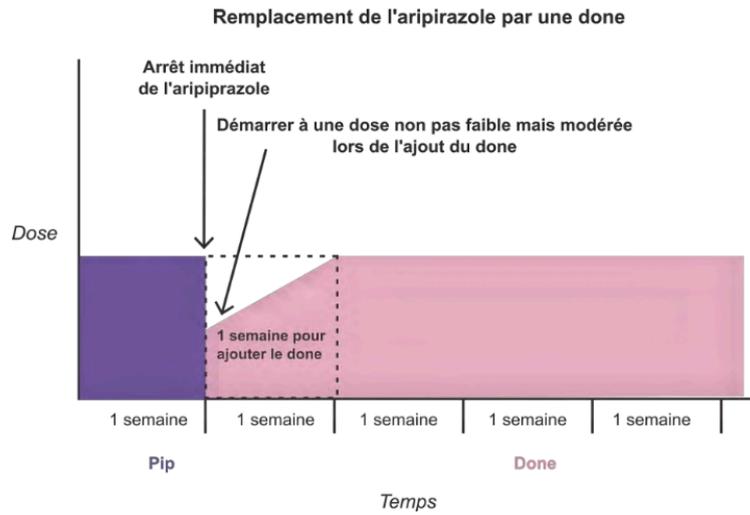


Figure 24 : Remplacement de l'aripirazole par une « done » (12)

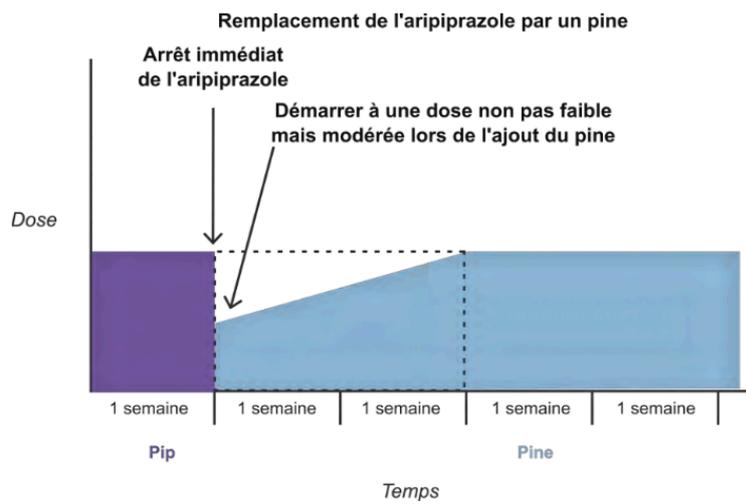


Figure 25 : Remplacement de l'aripirazole par une « pine » (12)

#### 4.6. Cas particulier de la clozapine

La clozapine est une « pine » bien particulière qui nécessite une interruption très progressive, sur quatre semaines ou plus si possible, afin de minimiser les risques de rebonds psychotique et anticholinergique (notamment le risque d'insomnie rebond) (12).

De façon plus précise, il est conseillé de réduire la posologie de 50mg/semaine (120). D'autres auteurs recommandent même une réduction encore plus graduelle de 25mg/semaine associée à une benzodiazépine (121).

D'autre part, si la raison du changement est la découverte d'une agranulocytose (effet indésirable le plus redouté), il est préférable de passer à un antipsychotique d'affinité réceptologique différent ; par exemple, nous éviterons la quétiapine ou l'olanzapine (115).

En revanche, si la raison du changement est autre que la survenue d'une agranulocytose, il est conseillé de passer à un antipsychotique d'affinité similaire pour les récepteurs.

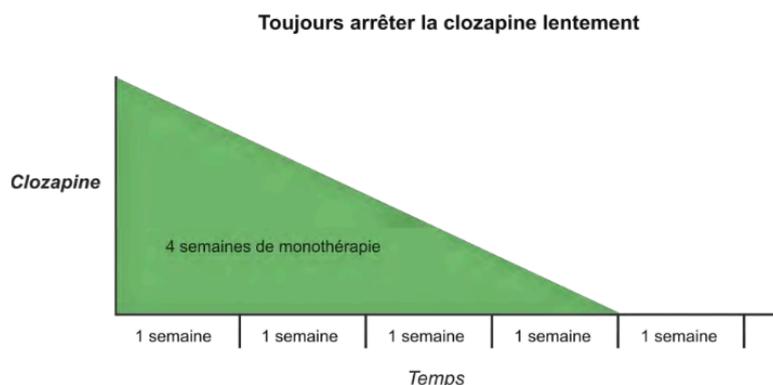


Figure 26 : Arrêt de la clozapine (12)

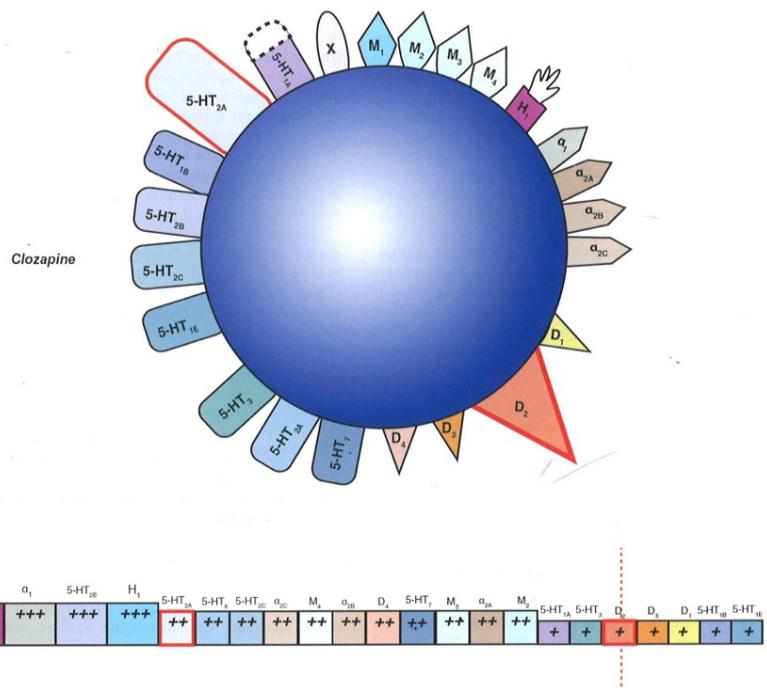


Figure 27 : Profil pharmacologique et affinités réceptologiques de la clozapine (12)

Les contrôles hématologiques doivent se poursuivre au moins quatre semaines après l'arrêt de la clozapine.

Enfin, le chevauchement doit être prudent lors d'un changement impliquant un traitement ultérieur par l'halopéridol ou la lévopromazine, ces derniers inhibant l'isoenzyme 2D6, une des voies métaboliques de la clozapine (116).

#### 4.7. Synthèse / résumé / éléments de guidance pour la commutation

Nous présentons ci-dessous des recommandations de bonne pratique quant à la commutation des antipsychotiques (116) :

- Avant de procéder à un switch d'antipsychotique, il convient d'évaluer avec précision la situation clinique du patient et déterminer soigneusement :
  - Les indications du changement,
  - Les possibles alternatives thérapeutiques, y compris l'optimisation du traitement antérieur (ajustement posologique, potentialisation, durée du traitement...),

→ Les risques potentiels en tenant compte du patient lui-même et des diverses interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques possibles.

- Une information claire loyale et appropriée du patient et de sa famille sur les avantages et les risques potentiels d'une commutation, sans oublier d'informer les autres professionnels de santé impliqués dans les soins du patient et s'assurer d'un suivi étroit pendant la période de commutation,
- Ne disposant d'aucune preuve qu'une stratégie de commutation soit mieux qu'une autre, la technique doit être adaptée au cas par cas. Néanmoins, il est recommandé d'éviter une commutation abrupte et préférer une stratégie en plateau ou encore de « *cross tapering* »,
- Si les antipsychotiques sont substitués en raison d'un manque d'efficacité, nous ne disposons pas à l'heure actuelle de preuves suffisantes pour recommander un antipsychotique en première intention, à l'exception de la clozapine. En ce qui concerne les patients qui ont répondu et qui sont stabilisés sous clozapine, une commutation n'a de raison que s'il existe une indication clinique solide,
- L'évaluation limitée et l'expérience clinique montrent que, face à certains problèmes d'efficacité, le recours à certains antipsychotiques est utile :

→ Symptômes positifs : olanzapine, rispéridone, halopéridol,

→ Symptômes négatifs : certaines analyses appuient ici un effet direct de différents antipsychotiques atypiques. Cependant, les preuves ne sont pas assez cohérentes pour permettre de faire une recommandation.

Néanmoins, nous pouvons citer l'amisulpride qui est dépourvu d'affinité pour les récepteurs 5HT1A ou 5HT2A ce qui permettrait d'expliquer non seulement la faible incidence de symptômes extra pyramidaux (SEP) et l'amélioration de la dépression et des symptômes négatifs de la schizophrénie, particulièrement à faible dose (50-300mg/jour) (12).

D'autre part, l'amisulpride, à des posologies inférieures à 300mg/jour, possède une affinité pour les récepteurs dopaminergiques D3 supérieure à celle des D2. Le blocage des récepteurs D3 est responsable d'une activité pro-dopaminergique, mais cette spécificité disparaît lorsqu'il est employé à des posologies supérieures où le blocage D2 devient prédominant (122).

→ Symptômes dépressifs : amisulpride (via l'antagonisme des récepteurs 5HT7 et 5HT2b) , aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine, ziprasidone

- Enfin, concernant la loxapine, antipsychotique au profil pharmacologique et clinique particulier : cette dibenzo-oxazépine tricyclique appartenant à la classe des antipsychotiques conventionnels est structurellement proche de la clozapine mais n'entraîne pas d'atteinte des lignées sanguines et son affinité réceptorielle est voisine des atypiques pour les récepteurs D2 et 5HT2. Cette molécule est le plus souvent utilisée dans les états psychotiques aigus et les états d'agitation aux urgences du fait de ses propriétés sédatives. Sur ce point, l'enquête pharmaco-épidémiologique rétrospective REALITE (Recherche Epidémiologique sur l'Activité de la Loxapine et ses Indications en Thérapeutique quotidienne) publiée en 2006 a montré que cette molécule avait non seulement un intérêt « en phase aiguë » mais aussi dans deux sous-groupes plus spécifiques : patients présentant un premier épisode aigu et patients « de première intention » en phase de maintien.

Pour les patients « en phase de maintien », la loxapine a été prescrite en monothérapie dans 28% des cas à la posologie quotidienne de 131,6mg/jour (IC95 [118,4 ; 144,8]) pour une durée moyenne de 920,9 jours (IC95[697,7 ; 1 144,1] (123).

Par la suite, une deuxième étude REALITE LT (Recherche Epidémiologique sur l'Activité de la Loxapine et ses Indications en Thérapeutique quotidienne lors d'une utilisation à Long Terme) publiée en 2012, portant sur 645 patients souffrant de schizophrénie depuis au moins 12 mois et traités par loxapine depuis au moins quatre mois ont été recrutés et suivis pendant six mois.

La loxapine a été prescrite à une posologie comprise entre 75 et 200 mg/jour et plus de 18 % des prescriptions mentionnent une posologie inférieure à 75 mg/jour.

Au total, ces études ont permis de suggérer que la prescription de loxapine à faible posologie en phase de maintien et sur le long terme présentait un réel intérêt dans la prise en charge des troubles schizophréniques (124).

## **5. L'application « le switch »**

### **5.1. Intérêts**

Face aux difficultés rencontrées en pratique clinique, trois médecins psychiatres français du Collège Méditerranéen de Psychiatrie, ont mis au point un moyen permettant de faciliter le switch d'antipsychotiques. Le Collège Méditerranéen de Psychiatrie (CMPSY) est une association scientifique composée de psychiatres impliqués dans la pratique hospitalière, l'enseignement et la recherche.

Il a pour but de faciliter et de promouvoir l'enseignement et la recherche de la Psychiatrie dans ses différents aspects (épidémiologiques, cliniques et pharmacologiques).

Cet outil permet de guider les professionnels de la santé lors du passage d'un antipsychotique à un autre en facilitant ce processus de commutation. Il s'appuie sur les données de la littérature (données pharmacologiques, équivalences de doses, affinités) et sur l'expérience clinique des auteurs. Un premier point important à souligner et qu'il concerne les patients sous monothérapie antipsychotique et que deuxièmement, il ne remplace en rien le jugement et l'expérience clinique du prescripteur.

### **5.2. Modalités d'utilisation**

Disponible sous forme d'une application mobile (CMPSY-SWITCH) et simple d'utilisation : il suffit d'inscrire le traitement en cours, sa posologie et le traitement vers lequel le clinicien veut aller.

L'application fournit la posologie d'arrivée, les modalités et les justificatifs. Elle couvre plus de 80 % des prescriptions actuelles en France.

Aucun algorithme n'a été utilisé et tous les switches ont été examinés. La base de connaissances fournit tous les articles princeps (125).

### **5.3. Vignette clinique**

Contexte : - Patient âgé de 24ans, premier épisode il y a cinq ans,

- Diagnostic de schizophrénie,
  - Deux rechutes, quatre antipsychotiques différents,
  - Actuellement sous clozapine mais :
- Efficacité non satisfaisante,
- Effets secondaires : sédation, problèmes métaboliques...
- Symptômes négatifs importants.

Problématique : Décision de changer de molécule avec passage vers l'amisulpride.

Question : Comment faire ce relais ?

Switch :

**AP per os vers AP per os** ▼

Traitement de départ :

**Clozapine** ▼

Dosage de départ :

**400 mg/jour** ▼

Traitement d'arrivée :

**Amisulpride** ▲

Dosage d'arrivée :

**600 mg/jour**

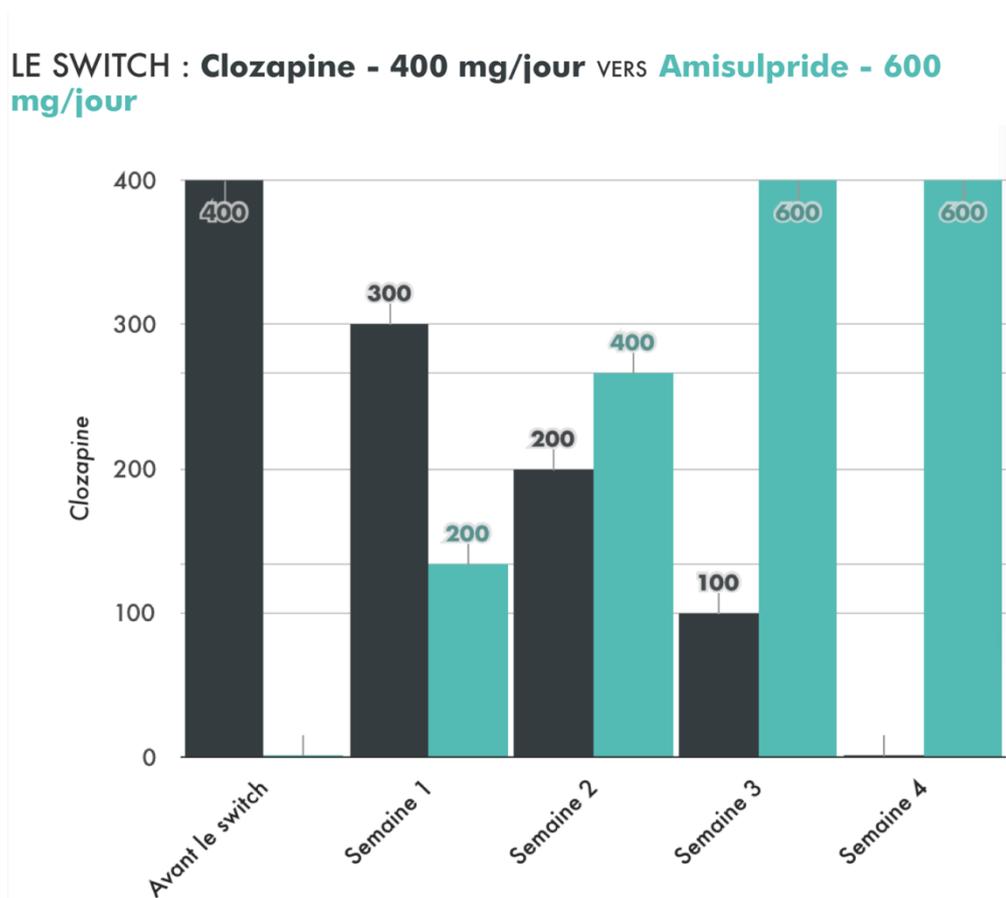


Figure 28 : Exemple de commutation de la clozapine vers l'amisulpride (125)

PÉRIODE	CLOZAPINE	AMISULPRIDE
Avant le switch	400 mg/jour	-
Semaine 1	300 mg/jour	200 mg/jour
Semaine 2	200 mg/jour	400 mg/jour
Semaine 3	100 mg/jour	600 mg/jour
Semaine 4	-	600 mg/jour

## LES AFFINITÉS

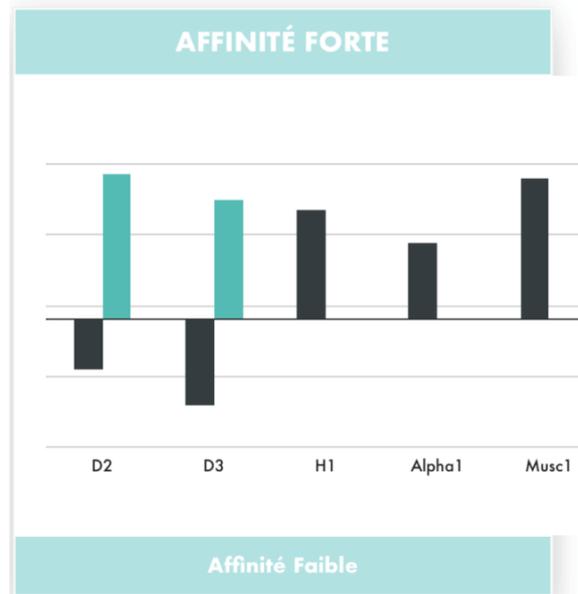


Figure 29 : Exemple de commutation de la clozapine vers l'amisulpride (125)

### Les risques potentiels de ce relais :

Pour ce relais, compte tenu des affinités différentes de la clozapine et de l'amisulpride, il existe un double risque de :

- Blocage dopaminergique (sédation, symptômes extra pyramidaux, akathisie) par augmentation trop rapide de l'amisulpride,
- Sevrages (par diminution trop rapide de la clozapine) :
  - Histaminergique (anxiété, agitation, symptômes extra pyramidaux, akathisie, insomnie),
  - Adrénérgique (tachycardie, hypertension),
  - Cholinérgique (anxiété, agitation, insomnie, confusion, hypersialorrhée, symptômes extra pyramidaux, akathisie).

Au total : La clozapine doit donc être diminuée progressivement (paliers de 100 à 150mg/semaine). Le relais dans le cas ici présent doit s'effectuer sur trois semaines.

## 6. Les autres applications

De la même manière, à l'étranger, des outils similaires aidant pour la commutation des antipsychotiques se sont développés. Nous citerons pour information :

### 6.1. « Psychiatrinet »

Elle a été fondée par le Docteur en Pharmacie Walter Broekema, aux Pays-bas et est également disponible sur smartphone via l'application « switchtabellen » (126) .

Exemple :

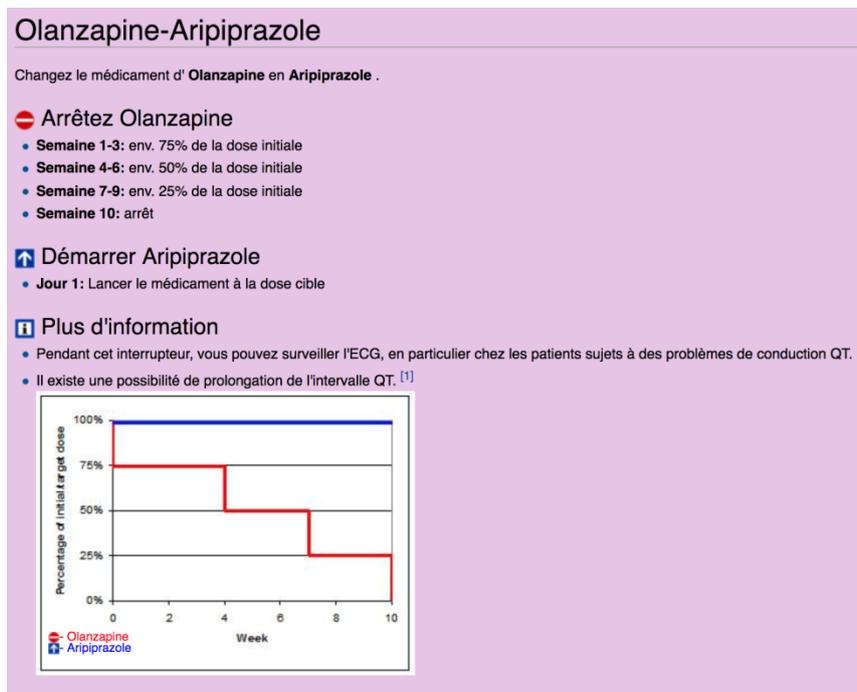


Figure 30: Exemple de commutation de l'olanzapine vers l'aripiprazole (126)

## 6.2. « SwitchRX »

Elle a été créée par des professionnels de santé canadiens. Il s'agit ici aussi d'un guide dans les schémas d'adaptation thérapeutique des psychotropes (127).

Exemple :

### COMMUTATION DE: OLANZAPINE

- JOURS 1 - 42 Ne pas modifier la dose
- JOURS 43 - 48 Environ. 50-75% de la dose initiale
- JOURS 49 - 55 Environ. 25% de la dose initiale
- JOUR 56 Arrêtez

### PASSER À: ARIPIPRAZOLE (ORAL)

- JOURS 1 - 7 Environ. 25% de la dose cible
- JOURS 8 - 21 Environ. 50% de la dose cible
- JOURS 22 - 35 Environ. 75% de la dose cible
- JOUR 36 Dose cible

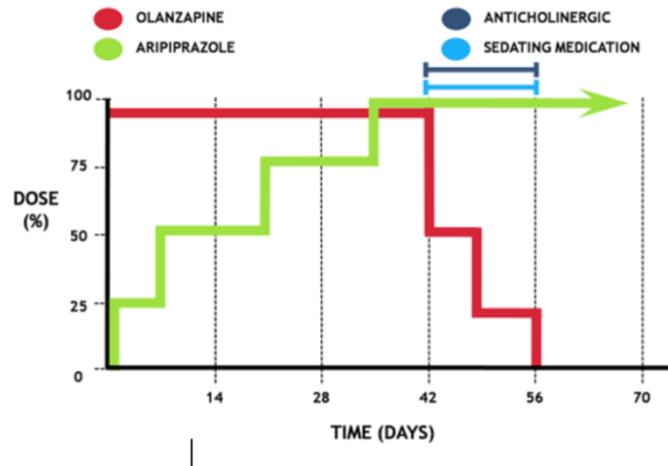


Figure 31 : Exemple de commutation de l'olanzapine vers l'aripiprazole (127)

# CONCLUSIONS



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



THESE SOUTENUE PAR Mme LENOIR Justine

## CONCLUSIONS

Les antipsychotiques conventionnels et la nouvelle génération d'antipsychotiques permettent une amélioration importante et significative de la symptomatologie tant positive que négative chez les patients souffrant de schizophrénie, cependant la majorité des patients ne sont ni guéris, ni asymptomatiques.

L'obtention d'un traitement optimal dans les troubles psychiatriques chroniques implique souvent de changer de molécule afin de remédier à un manque d'efficacité ou des problèmes de tolérance.

De nombreuses stratégies de substitution ont été proposées, parmi lesquelles nous retiendrons les trois principales :

- La commutation progressive,
- La commutation brusque,
- La technique du chevauchement.

Les switch pharmacologiques ainsi développés dans ce travail entraînent des problèmes en pratique courante. Les antipsychotiques atypiques se lient à divers récepteurs si bien que nous devons tenir compte de ces divers profils d'efficacité et de tolérabilité.

De ce fait, quelle que soit la stratégie de commutation adoptée, les effets latéraux peuvent être prédits en tenant compte de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique du médicament. L'affinité des différents antipsychotiques pour les récepteurs dopaminergiques D2, muscariniques, cholinergiques, histaminergiques et adrénnergiques conditionne la substitution tant en termes d'arrêt de l'antipsychotique précédent qu'en termes de prescription du nouveau.

En considérant les caractéristiques de liaison au récepteur de chaque antipsychotique, il est donc possible d'adapter la meilleure stratégie de commutation afin de minimiser le risque de rechute ou d'effets secondaires accrus.

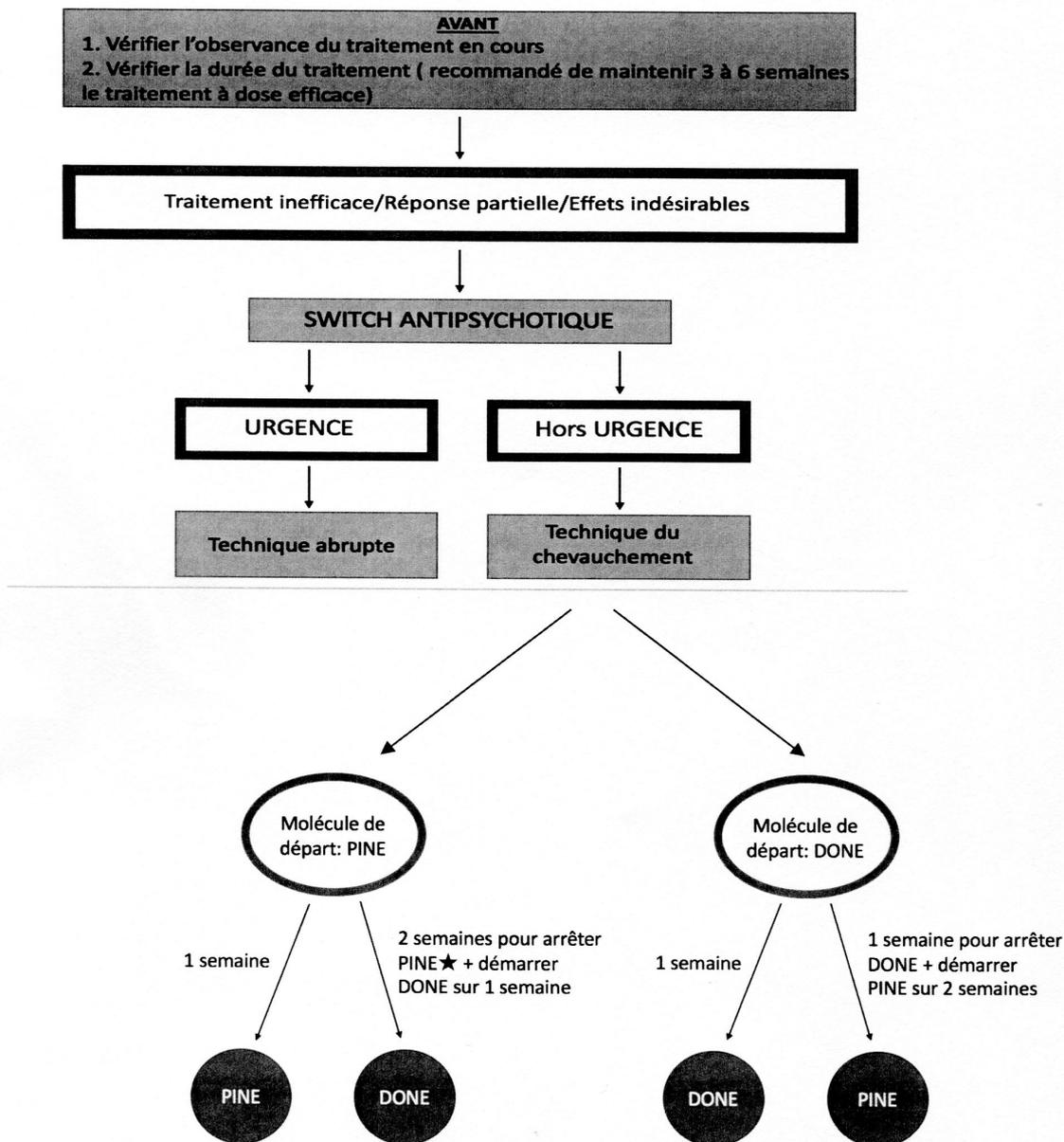
De façon synthétique, il convient de retenir que la stratégie abrupte doit être évitée mais peut être appropriée dans des cas précis et urgents, tandis que la stratégie en plateau représente la stratégie pharmacologique « idéale » et la plus sûre.

Néanmoins à ce jour, du fait d'un manque de robustesse des données de la littérature sur cette question de la commutation des traitements antipsychotiques, aucun consensus indiscutable n'apparaît quant à l'option de substitution.

Ainsi, malgré une absence de certitudes scientifiques sur la question, ce travail de thèse vise à guider les professionnels de santé dans le changement d'un antipsychotique à un autre et développe divers outils de réflexion pharmacologique venant compléter l'expérience clinique du prescripteur lors d'une décision de commutation médicamenteuse.

Enfin, pour conclure notre travail, nous proposons un algorithme exposant de manière simplifiée les principales lignes directrices pour une stratégie de commutation antipsychotique.

### SWITCH ANTIPSYCHOTIQUE



★ risque de rebond cholinergique, agitation ou insomnie dû à la levée du blocage des récepteurs H1, M1 et  $\alpha$ 1

*Algorithme décisionnel pour la commutation d'antipsychotiques*



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



Le Président du jury,

Pr. *Benoit Bussières*

Vu et permis d'imprimer  
Dijon, le 4 SEPTEMBRE 2018  
Le Doyen

Pr. M. MAYNADIÉ

## BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. Principaux repères sur la schizophrénie [Internet]. 2018 [cité 29 août 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr>
2. Charrier N, Chevreul K, Durand-Zaleski I. Le coût de la schizophrénie : revue de la littérature internationale. 15 mai 2013 [cité 30 avr 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/809062>
3. Bordet R. Quels critères pour un traitement antipsychotique idéal ? L'Encéphale. 1 févr 2015;41(1):39-46.
4. Shah JN, Qureshi SU, Jawaid A, Schulz PE. Is there evidence for late cognitive decline in chronic schizophrenia? Psychiatr Q. juin 2012;83(2):127-44.
5. Nyhuis AW, Faries DE, Ascher-Svanum H, Stauffer VL, Kinon BJ. Predictors of switching antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. BMC Psychiatry. 28 sept 2010;10:75.
6. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr. juin 2010;25 Suppl 2:S12-21.
7. Chaumette B, Masson M, Barde M, Gay O, Gaillard R. [Switching from antipsychotics to aripiprazole and risk of agitation]. L'Encephale. févr 2018;44(1):88-90.
8. Juignet Patrick. Les schizophrénies [Internet]. Philosophie, science et société. 2017 [cité 26 mars 2018]. Disponible sur: <https://philosciences.com/Pss/philosophie-et-psychopathologie/psychopathologie-clinique/259-schizophrenie>
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5®). American Psychiatric Publishing. 2013;
10. Reed G, Daumerie N, Marsili M, Desmons P, Lovell A, Garcin V, et al. Développement de la CIM-11 de l'OMS dans les pays francophones. Inf Psychiatr. 24 mai 2013;89(4):303-9.
11. World Health Organization. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. 2018 [cité 16 juill 2018]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse11/>
12. Stahl S. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques. 4e édition. Paris: Lavoisier; 2015. 608 p.
13. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 1963;20(2):140-144.
14. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci U S A. 16 janv 2001;98(2):676-82.

15. Toga AW, Thompson PM, Sowell ER. Mapping brain maturation. *Trends Neurosci.* mars 2006;29(3):148-59.
16. Del Cul A, Cul AD, Gaillard R, Jardri R, Fossati P. Hallucinations, conscience et psychoses. *L'Encéphale.* 36(4):348-54.
17. Koutstaal and Binks. *Innovating Minds: Rethinking Creativity to Inspire Change.* Oxford University Press. 2015. 360 p.
18. Jardri R, Pins D, Bubrovsky M, Lucas B, Lethuc V, Delmaire C, et al. Neural functional organization of hallucinations in schizophrenia: multisensory dissolution of pathological emergence in consciousness. *Conscious Cogn.* juin 2009;18(2):449-57.
19. Harrison BJ, Yücel M, Pujol J, Pantelis C. Task-induced deactivation of midline cortical regions in schizophrenia assessed with fMRI. *Schizophr Res.* mars 2007;91(1-3):82-6.
20. Kim DI, Manoach DS, Mathalon DH, Turner JA, Mannell M, Brown GG, et al. Dysregulation of working memory and default-mode networks in schizophrenia using independent component analysis, an fBIRN and MCIC study. *Hum Brain Mapp.* nov 2009;30(11):3795-811.
21. Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 27 janv 2009;106(4):1279-84.
22. Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, Lloyd D, Kiehl KA, Calhoun VD. Aberrant « default mode » functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* mars 2007;164(3):450-7.
23. Camchong J, MacDonald AW, Bell C, Mueller BA, Lim KO. Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia. *Schizophr Bull.* mai 2011;37(3):640-50.
24. Pomarol-Clotet E, Honey GD, Murray GK, Corlett PR, Absalom AR, Lee M, et al. Psychological effects of ketamine in healthy volunteers. Phenomenological study. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* août 2006;189:173-9.
25. Salgado-Pineda P, Fakra E, Delaveau P, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, Blin O. Correlated structural and functional brain abnormalities in the default mode network in schizophrenia patients. *Schizophr Res.* févr 2011;125(2-3):101-9.
26. Gozzi A, Large CH, Schwarz A, Bertani S, Crestan V, Bifone A. Differential effects of antipsychotic and glutamatergic agents on the pHMRI response to phencyclidine. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* juin 2008;33(7):1690-703.
27. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 15 avr 1997;17(8):2921-7.
28. Delay J, Deniker P. Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. *Psychotr Drugs.* 1957;485-501.

29. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC - Psychiatr. 1 nov 2005;2(4):282-99.
30. Lambert PA, Revol L. Psychopharmacological and clinical classification of different neuroleptic drugs. General therapeutic indications in psychoses. Presse Med. 24 sept 1960;68:1509-11.
31. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin<sub>2</sub> pKi values. J Pharmacol Exp Ther. oct 1989;251(1):238-46.
32. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. Am J Psychiatry. févr 1999;156(2):286-93.
33. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. CNS Drugs. 2006;20(5):389-409.
34. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. Am J Psychiatry. mars 2001;158(3):360-9.
35. Limosin F. Apport des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge à long terme de la schizophrénie. L'Encéphale. 1 déc 2006;32(6, Part 3):1065-71.
36. McIntosh DM, Schaffer A, Procyshyn R. Implications cliniques de la pharmacologie antipsychotique. Clin Avril. 2011;11-22.
37. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. févr 2002;47(1):27-38.
38. De Nayer A. Utilisation rationnelle et spécifique des neuroleptiques [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: <http://sites-test.uclouvain.be/cercle-mds/>
39. Palazzolo J. Observance médicamenteuse et rechutes dans la schizophrénie : des neuroleptiques classiques aux APAP. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 1 mai 2009;167(4):308-17.
40. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Prescrire les antipsychotiques. Propriétés et modalités d'utilisation. Elsevier Masson; 2015. 224 p.
41. Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, et al. Activation of mGlu<sub>2/3</sub> receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. Nat Med. sept 2007;13(9):1102-7.
42. Kinon BJ, Zhang L, Millen BA, Osuntokun OO, Williams JE, Kollack-Walker S, et al. A multicenter, inpatient, phase 2, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of LY2140023 monohydrate in patients with DSM-IV schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. juin 2011;31(3):349-55.

43. Goff DC. D-cycloserine: an evolving role in learning and neuroplasticity in schizophrenia. *Schizophr Bull.* sept 2012;38(5):936-41.
44. de Bartolomeis A, Sarappa C, Magara S, Iasevoli F. Targeting glutamate system for novel antipsychotic approaches: relevance for residual psychotic symptoms and treatment resistant schizophrenia. *Eur J Pharmacol.* 5 mai 2012;682(1-3):1-11.
45. Nguimfack P. Évaluation de la notion de « schizophrénie résistante ». Aspects pharmacologiques et incidences des nouveaux antipsychotiques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 juill 2004;162(6):441-52.
46. Do KQ, Lauer CJ, Schreiber W, Zollinger M, Gutteck-Amsler U, Cuénod M, et al. gamma-Glutamylglutamine and taurine concentrations are decreased in the cerebrospinal fluid of drug-naive patients with schizophrenic disorders. *J Neurochem.* déc 1995;65(6):2652-62.
47. Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Krüger M, Lauer CJ, Dydak U, Hell D, et al. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur J Neurosci.* oct 2000;12(10):3721-8.
48. Scheen AJ, van Winkel R, De Hert MA. Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques. *Médecine Mal Métaboliques.* déc 2008;2(6):593-9.
49. Eap, C. B., Choong, E., Solida, A., Lechaire, C., & Conus, P. Suivi du syndrome métabolique induit par les antipsychotiques atypiques: recommandations et perspectives pharmacogénétiques. *Rev Med Suisse.* 2008;4:1994-9.
50. Plaze M. Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques. *L'Encéphale.* 2008;34:S237-S241.
51. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* mars 2003;28(3):519-26.
52. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, Hutchins D, Breier A, Jovanovic L. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiol.* févr 2003;56(2):164-70.
53. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry.* févr 2004;65(2):267-72.
54. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry.* janv 2008;13(1):27-35.
55. Trojak B, Astruc K, Pinoit J-M, Chauvet-Gelinier J-C, Ponavoy E, Bonin B, et al. Hypokalemia is associated with lengthening of QT interval in psychiatric patients on admission. *Psychiatry Res.* 30 oct 2009;169(3):257-60.

56. Cortese L, Caligiuri MP, Williams R, Schieldrop P, Manchanda R, Malla A, et al. Reduction in neuroleptic-induced movement disorders after a switch to quetiapine in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2008;28(1):69-73.
57. Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA, Pollack S, Borenstein M, Kane J. The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. avr 1991;158:503-10.
58. Walters Larach V null, Tognolini Zamboni R null, Rueda Mancini H null, Rueda Mancini R null, Torres Gallardo R null. Erratum to « New strategies for old problems: tardive dyskinesia (TD). Review and report on severe TD cases treated with clozapine, with 12, 8 and 5 years of video follow-up ». *Schizophr Res*. 27 oct 2000;45(3):267.
59. Haddad P. Weight change with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. nov 2005;19(6 Suppl):16-27.
60. Kingsbury SJ, Fayek M, Trufasiu D, Zada J, Simpson GM. The apparent effects of ziprasidone on plasma lipids and glucose. *J Clin Psychiatry*. mai 2001;62(5):347-9.
61. Byerly M, Suppes T, Tran Q-V, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol*. déc 2007;27(6):639-61.
62. Stanniland C, Taylor D. Tolerability of atypical antipsychotics. *Drug Saf*. mars 2000;22(3):195-214.
63. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol*. mai 2011;26(3):130-40.
64. Knegtering R, Castelein S, Bous H, Van Der Linde J, Bruggeman R, Kluiters H, et al. A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2004;24(1):56-61.
65. Knegtering H, Boks M, Blijd C, Castelein S, van den Bosch RJ, Wiersma D. A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning. *J Sex Marital Ther*. sept 2006;32(4):315-26.
66. McKeage K, Plosker GL. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2004;18(13):933-56.
67. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI, et al. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 janv 2010;(1):CD006624.
68. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RIG, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. juin 2008;192(6):406-11.
69. Cassano GB, Fagiolini A, Lattanzi L, Monteleone P, Niolu C, Sacchetti E, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: a consensus report produced by schizophrenia experts in Italy. *Clin Drug Investig*. 2007;27(1):1-13.

70. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Efficacité des antipsychotiques et recommandations thérapeutiques. EMC- Psychiatr [Internet]. avr 2015 [cité 21 févr 2018];12(2). Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/956163>
71. De Nayer A, Masson A, Domken MA, Floris M, Mallet L, Pirson O, et al. La résistance au traitement dans la schizophrénie. *Neurone*. 2014;19(4).
72. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. sept 1988;45(9):789-96.
73. Davis JM, Dysken MW, Haberman SJ, Javaid JI, Chang SS, Killian GA. Use of survival curves in analysis of antipsychotic relapse studies. *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1980;24:471-81.
74. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine in treatment-resistant schizophrenics. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(1):62-7.
75. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. avr 2001;158(4):518-26.
76. Haute Autorité de Santé. Rapport de la commission de transparence sur les antipsychotiques de seconde génération [Internet]. 2011. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/anti\\_psychotiques\\_rapport.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/anti_psychotiques_rapport.pdf)
77. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). National Clinical Guideline Number 178 [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/>
78. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 10 nov 2010;(11):CD006633.
79. Breier A, Buchanan RW, Irish D, Carpenter WT. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: outcome and long-term response patterns. *Hosp Community Psychiatry*. déc 1993;44(12):1145-9.
80. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry*. févr 1995;152(2):183-90.
81. Christoph U, Correll MD. Practical Considerations in Antipsychotic Polypharmacy [Internet]. *Medscape*. [cité 21 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.medscape.org/viewarticle/708528>
82. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res*. janv 2007;89(1-3):91-100.
83. Stahl SM, Grady MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem*. févr 2004;11(3):313-27.

84. Correll CU. Antipsychotic polypharmacy, part 1: Shotgun approach or targeted cotreatment? *J Clin Psychiatry*. avr 2008;69(4):674-5.
85. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry*. nov 2007;68(11):1751-62.
86. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. févr 2004;161(2 Suppl):1-56.
87. Constant É. Enjeux cliniques du passage d'un antipsychotique à l'autre. *L'Encéphale*. 1 déc 2013;39(6):439-44.
88. Patel MX, Arista IA, Taylor M, Barnes TRE. How to compare doses of different antipsychotics: a systematic review of methods. *Schizophr Res*. sept 2013;149(1-3):141-8.
89. Davis JM. Dose equivalence of the antipsychotic drugs. *J Psychiatr Res*. 1974;11:65-9.
90. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*. avr 1997;154(4 Suppl):1-63.
91. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. juin 2003;64(6):663-7.
92. Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho B-C. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry*. 1 févr 2010;67(3):255-62.
93. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP, Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 12:5-19.
94. Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Internet]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [cité 18 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.whocc.no/>
95. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC : Structure and principles [Internet]. [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/)
96. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull*. juill 2016;42 Suppl 1:S90-94.
97. Rijcken CAW, Monster TBM, Brouwers JRBJ, de Jong-van den Berg LTW. Chlorpromazine equivalents versus defined daily doses: how to compare antipsychotic drug doses? *J Clin Psychopharmacol*. déc 2003;23(6):657-9.

98. Buckley PF. Dosing equivalency of second-generation antipsychotic medications. *J Clin Psychopharmacol.* oct 2005;25(5):501-2; discussion 502-504.
99. Simpson GM, Mahmoud RA, Lasser RA, Kujawa M, Bossie CA, Turkoz I, et al. A 1-year double-blind study of 2 doses of long-acting risperidone in stable patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry.* août 2006;67(8):1194-203.
100. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry.* juin 2010;167(6):686-93.
101. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* févr 2009;166(2):152-63.
102. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 3 janv 2009;373(9657):31-41.
103. Cerovecki A, Musil R, Klimke A, Seemüller F, Haen E, Schennach R, et al. Withdrawal symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: theoretical background and practical recommendations. *CNS Drugs.* juill 2013;27(7):545-72.
104. Denizot H, Rolland B, Nijhout C, Charpeaud T, Chéreau I, Llorca P-M. Troubles moteurs tardifs induits par antipsychotiques : mise au point. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 juin 2017;175(5):474-9.
105. Teo JT, Edwards MJ, Bhatia K. Tardive dyskinesia is caused by maladaptive synaptic plasticity: a hypothesis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1 sept 2012;27(10):1205-15.
106. Lister J, Nobrega JN, Fletcher PJ, Remington G. Oxidative stress and the antipsychotic-induced vacuous chewing movement model of tardive dyskinesia: evidence for antioxidant-based prevention strategies. *Psychopharmacology (Berl).* juin 2014;231(11):2237-49.
107. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand.* juill 2006;114(1):3-13.
108. Chouinard G, Jones BD, Annable L. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Am J Psychiatry.* nov 1978;135(11):1409-10.
109. Ungerstedt U. Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxy-dopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1971;367:69-93.
110. Muller P, Seeman P. Dopaminergic supersensitivity after neuroleptics: time-course and specificity. *Psychopharmacology (Berl).* 15 déc 1978;60(1):1-11.
111. Fallon P, Dursun SM. A naturalistic controlled study of relapsing schizophrenic patients with tardive dyskinesia and supersensitivity psychosis. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* juin 2011;25(6):755-62.

112. Davis KL, Rosenberg GS. Is there a limbic system equivalent of tardive dyskinesia? *Biol Psychiatry*. août 1979;14(4):699-703.
113. Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, Houle S, Shammi CM, Remington GJ, et al. Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology (Berl)*. oct 2000;152(2):174-80.
114. Chouinard G, Chouinard V-A. Atypical antipsychotics: CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like symptoms, supersensitivity rebound psychosis and withdrawal discontinuation syndromes. *Psychother Psychosom*. 2008;77(2):69-77.
115. Edlinger M, Baumgartner S, Eltanaihi-Furtmüller N, Hummer M, Fleischhacker WW. Switching between second-generation antipsychotics: why and how? *CNS Drugs*. 2005;19(1):27-42.
116. Bernardo M, Vieta E, Saiz Ruiz J, Rico-Villademoros F, Alamo C, Bobes J, et al. Recommendations for switching antipsychotics. A position statement of the Spanish Society of Psychiatry and the Spanish Society of Biological Psychiatry. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. juill 2011;4(3):150-68.
117. Buckley PF, Correll CU. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl 1:4-17.
118. Covell NH, Jackson CT, Evans AC, Essock SM. Antipsychotic prescribing practices in Connecticut's public mental health system: rates of changing medications and prescribing styles. *Schizophr Bull*. 2002;28(1):17-29.
119. Leslie DL, Rosenheck RA. From conventional to atypical antipsychotics and back: dynamic processes in the diffusion of new medications. *Am J Psychiatry*. sept 2002;159(9):1534-40.
120. Weiden PJ. Switching antipsychotic medications: not enough, too often, or just right? *Am J Psychiatry*. sept 2011;168(9):882-4.
121. Zimbroff DL. Switching patients from clozapine to risperidone therapy. *Am J Psychiatry*. juill 1995;152(7):1102.
122. Maurel M, Belzeaux R, Adida M, Azorin J-M. Symptômes négatifs : quels antipsychotiques? *L'Encéphale*. 1 déc 2015;41(6, Supplement 1):6S32-5.
123. Cousin FR, Chabannes JP, Guedj MJ, Lachaux B, Pascal JC. [Therapeutics approach of adult patients with acute and chronic psychotic states: REALITE survey]. *L'Encephale*. août 2006;32(4 Pt 1):466-73.
124. Cousin F-R, Samuelian J-C, Saoud M, Schmitt L, Vacheron M-N, Vidailhet P, et al. [RÉALITÉ LT, a pharmacoepidemiological study of semiology and therapeutic strategy of patients with schizophrenia treated by antipsychotic loxapine in routine clinical practice]. *L'Encephale*. févr 2012;38(1):64-74.
125. Thierry Bottai, Daniel Dassa, Philippe Raymondet. *CMPsy - Le switch* [Internet]. [cité 6 avr 2018]. Disponible sur: <http://cmpsy-switch.com/Accueil/>

126. Broekema Walter. SwitchAntipsychotics - Psychiatry.net [Internet]. [cité 7 avr 2018]. Disponible sur: <http://wiki.psychiatrienet.nl/index.php/SwitchAntipsychotics>

127. SwitchRx: Commutation des médicaments [Internet]. [cité 7 avr 2018]. Disponible sur: <https://switchrx.ca/>



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de  
Santé  
Circonscription



AUTEUR : LENOIR Justine

TITRE DE LA THESE : Le switch des antipsychotiques : de la théorie à la pratique. Fondements physiopathologiques et données de la littérature

RESUME :

Malgré les avancées pharmacologiques, la schizophrénie reste une pathologie chronique difficile à prendre en charge compte tenu des réponses disparates de chaque patient aux différentes molécules antipsychotiques.

En effet, sur une période d'un an, environ un tiers des patients bénéficie d'un relais par un deuxième antipsychotique.

Le but de notre travail est donc de mettre en lien la théorie et la pratique pour réaliser ces indispensables commutations dans de bonnes conditions et fournir ainsi au prescripteur une proposition de règles pharmacologiques simples à respecter.

En s'appuyant sur cette nouvelle répartition des antipsychotiques que sont les « pine » et les « done », nous abordons les différentes stratégies de relais ainsi que les risques potentiels de ces changements en y intégrant des notions de pharmacocinétique et pharmacodynamie.

A travers cette revue de la littérature, nous retrouvons qu'il n'existe pas de schéma uniforme quant à la stratégie de commutation à adopter et que cette dernière est également influencée par la cause et l'urgence du changement d'antipsychotique.

Nous proposons différents outils pratiques permettant de guider les professionnels de santé dans leur décision de commutation d'antipsychotique.

MOTS CLES : Schizophrénie - Pharmacologie - Commutation - Antipsychotiques - Revue de la littérature