

## Neuroleptiques dans les schizophrénies : quelle posologie optimale ?

Alain Bottéro

### Imprécision posologique

Les posologies recommandées pour l'emploi des neuroleptiques dans le traitement des schizophrénies ont toujours été approximatives. Un exemple caricatural en est fourni par le cas de la fluphénazine (*Moditen*<sup>®</sup>). En France, les posologies usuelles de ce neuroleptique particulièrement puissant telles qu'elles sont mentionnées par le Vidal s'étalent de 25 à 800 mg/j (1). En Angleterre, aux Etats-Unis, elles se limitent de 2,5 à 10 mg/j (2). L'écart varie d'un facteur 10 à 80 entre les deux pays ! L'écart paraît plus resserré pour l'halopéridol : posologies de 1 à 40 mg/j pour le Vidal, et de 1,5 à 10,5 mg/j aux Etats-Unis (*ibid.*).

Est-ce si important, peut-on s'interroger. Pendant longtemps, la réponse fut non. L'idée prévalait que les neuroleptiques étaient des produits peu ou non toxiques. Qu'en conséquence, en cas de non-réponse, il suffisait d'augmenter les doses jusqu'à obtenir une réponse. Et ceci sans limite. C'est ainsi que dans les années quatre-vingts, certains auteurs préconisaient le recours à ce qu'il était alors coutumier de nommer des "méga-doses", en cas de résistance thérapeutique. Cela pouvait grimper jusqu'à mille milligrammes d'halopéridol par jour. Jusqu'à ce que l'on prenne conscience, lentement, que "plus" ce n'était pas "mieux", mais "pire" en matière de traitement neuroleptique (3,4).

### Un rapport efficacité/tolérance pas si favorable

De fait, il est essentiel de pouvoir estimer le seuil posologique au delà duquel le rapport efficacité/tolérance d'un neuroleptique tend à s'inverser pour se retourner contre le sujet sensé en bénéficier. On sait par expérience que tous les patients ne répondent pas aux neuroleptiques. *Grosso modo*, 30 % ne répondent pas du tout et 50 % ne répondent que partiellement. La tentation est grande, en pareil cas, d'augmenter les doses. Or le rapport efficacité/tolérance de ces produits s'infléchit au-delà d'un certain seuil, lorsqu'on monte la posologie. Passé ce seuil, plus on augmente, plus les effets secondaires se multiplient ; plus on devient iatrogène, plus la situation risque de s'aggraver.

Les effets neurologiques indésirables sont bien connus. Mais les neuroleptiques ont aussi des effets cognitifs indésirables, ainsi que des effets conatifs tout aussi indésirables, sur lesquels on insiste beaucoup moins. Ils diminuent l'attention soutenue, la capacité de

concentration et font chuter les scores à toutes les épreuves cognitives, quelles qu'elles soient. Personne n'a l'idée de prendre un neuroleptique avant de se présenter à un examen. Mais ils diminuent aussi le "drive", l'élan vital, l'envie d'agir, le désir, l'intérêt pour le monde environnant, le sentiment de bien-être subjectif (5). Et ceci d'une façon extrêmement insidieuse. Au point qu'il devient rapidement très difficile de faire la part entre les symptômes négatifs de la maladie que l'on traite et ceux que l'on induit par son traitement. Le résultat, c'est que lorsqu'on prescrit 40 mg/j d'halopéridol à un patient, il n'est plus du tout sûr que l'on ait encore affaire à une schizophrénie "normale", *i.e.* à une schizophrénie dans sa présentation "naturelle". L'intrication des effets secondaires cognitifs, conatifs et neurologiques est telle qu'il est impossible de distinguer l'état pathologique originaire de l'artéfact. Le tableau s'est mué en un trouble mental hybride, cliniquement indémêlable.

### Neuroleptique de référence ou faire-valoir ?

Une autre raison importante pour laquelle on aimerait mieux connaître la posologie optimale des neuroleptiques est que la question se pose avec insistance dans l'interprétation des essais thérapeutiques. A quelle posologie est-il possible de manier le "neuroleptique de référence" dans un essai comparatif, en étant assuré que l'on n'induit pas de symptomatologie iatrogène aggravatrice, qui contribue à créer un biais systématique en faveur du produit testé dans l'analyse des résultats ? On a aujourd'hui de sérieuses raisons de penser que tous les "nouveaux neuroleptiques", les fameux "antipsychotiques atypiques", ont été évalués dans des conditions d'essai où le comparateur, généralement de l'halopéridol, était employé à des posologies iatrogènes, qui le désavantageaient sur le plan de la symptomatologie négative et dépressive pharmaco-induite (6).

### Un empirisme de raison

Quelles sont donc les posologies d'emploi optimales des neuroleptiques ? Force est de reconnaître qu'après plus de quarante ans d'usage intensif d'un produit tel que l'halopéridol, la question n'est toujours pas réglée (7).

La posologie optimale varie d'un patient à l'autre. Elle varie entre les sexes (8). Et chez un même sujet, elle varie d'une phase à une autre de sa maladie, mais encore d'une période à une autre de sa vie. L'adulte jeune supporte

mieux les posologies élevées que le sujet âgé. Le premier épisode psychotique répond en général à des doses plus faibles que celles requises par les rechutes. Il faut ajouter que les neuroleptiques augmentent la densité des récepteurs dopaminergiques  $D_2$ , par un mécanisme de régulation/adaptation normal, qui permet à l'organisme de mieux les tolérer. Mais cette même adaptation physiologique ne pourrait-elle être à l'origine d'un phénomène de "super-sensibilité" dopaminergique ? C'est une hypothèse, elle mérite d'être prise au sérieux. Si on la pousse un peu, on en vient à s'interroger : le traitement neuroleptique ne conduirait-il pas, à la longue, à accroître la vulnérabilité aux décompensations psychotiques (9)? Notamment en cas d'interruption brusque ? De fait, il faut l'avouer, on ne sait pas grand-chose de solide en ce domaine. Et le maniement des neuroleptiques apparaît donc essentiellement empirique. La question demeure, par conséquent : quelle est leur meilleure posologie ?

### Taux d'occupation des sites dopaminergiques

Outre les méta-revues qui ont bien montré que "plus", c'est "pire" (4), on dispose maintenant d'une série d'arguments expérimentaux pour répondre, principalement grâce aux études par PET-Scan du taux d'occupation des sites dopaminergiques  $D_2$  (10). Même si certains auteurs estiment que ces recherches sont par définition réductrices, dans la mesure où elles ne consistent à explorer qu'un aspect isolé de l'activité des neuroleptiques, "l'hypothèse  $D_2$ " (laissant de côté "l'hypothèse  $5HT_{2a}$ " par exemple), elles ont malgré tout le mérite d'étudier une corrélation biologico-clinique pertinente. Et la concordance grandissante de leurs résultats renforce encore leur intérêt.

Ces études ont confirmé, de façon répétée et maintenant indépendante, que la réponse clinique aux neuroleptiques obéit en effet à un phénomène de seuil (11). L'efficacité sur les symptômes positifs, soit l'effet "antipsychotique" proprement dit, est optimale lorsque le taux d'occupation des sites  $D_2$  est de l'ordre de 65 à 70 %. Au-delà de 80 % des sites  $D_2$  occupés, les effets extra-pyramidaux deviennent prépondérants et le rapport efficacité/tolérance se détériore. Ce qui vérifie la courbe en U inversé d'efficacité/tolérance des neuroleptiques décrite depuis longtemps par les cliniciens.

Dans le cas de l'halopéridol par exemple, une posologie de 2 mg/j permet d'atteindre un taux d'occupation des sites  $D_2$  de 67 % en moyenne. A la posologie de 5 mg/j, ce sont 80 % des sites qui se trouvent bloqués (12). Pour de tels travaux, la fourchette posologique optimale de l'halopéridol serait donc comprise entre 2 et 5 mg/j à peine. Une telle fourchette paraîtra étonnamment basse au clinicien français. Rappelons qu'un manuel de thérapeutique psychiatrique tel que le *Senon et coll.* lui enseigne 10 à 50 mg/j comme fourchette usuelle de

prescription pour l'halopéridol (13). Il aura d'autant plus de mal à l'appliquer avec ses patients que sa responsabilité risque d'être mise en cause si les choses tournent mal. Elle a pourtant trouvé un certain nombre de confirmations cliniques.

### Preuves cliniques

*Zhang-Wong et coll.* ont ainsi montré que 82 % des patients traités par de l'halopéridol pour un premier épisode de schizophrénie répondent à une posologie comprise entre 2 et 5 mg/j (14). Avec 13 % d'effets extra-pyramidaux chez les répondeurs à 2 mg, contre 55 % chez ceux qui répondent à 5 mg/j.

Une autre étude plus intéressante a mis en évidence, à partir de 23 patients présentant un premier épisode de schizophrénie traité en double-aveugle par 1 ou 1,5 mg/j d'halopéridol, que le taux d'occupation des sites  $D_2$  permettait de présager la réponse clinique (15). Un taux d'occupation de 65 % prédit une réponse thérapeutique dans 80 % des cas. Des 10 patients de cette étude qui ont répondu en 15 jours, 8 étaient traités par une posologie de 2,5 mg/j. Deux seulement parmi ces "répondeurs rapides" présentaient un taux inférieur à 65 %. Parmi les patients qui n'avaient pas répondu au bout de 15 jours, 11 ont pu bénéficier d'une augmentation de leur posologie d'halopéridol à 5 mg/j pendant 15 jours supplémentaires. L'analyse des résultats montre que 7 d'entre eux avaient un taux d'occupation de leurs sites  $D_2$  qui restait inférieur à 65 % avant l'augmentation posologique. Parmi ces 7 patients, 6 ont répondu à l'augmentation à 5 mg. En revanche, sur les quatre qui avaient atteint le seuil de 65% au bout des 15 premiers jours, 1 seul a répondu à l'augmentation à 5 mg. Du point de vue effets extra-pyramidaux, tant que le taux de blocage ne dépassait pas les 78 %, aucun n'était observé.

Tout ceci semble bien confirmer l'existence d'une fenêtre de taux d'occupation des sites  $D_2$  optimale assez étroite, située entre 65 et 78 %. Elle est habituellement atteinte avec 2,5 mg d'halopéridol par jour, en moyenne.

Cette fenêtre optimale a été vérifiée récemment à l'occasion d'un essai contrôlé randomisé (16). 522 patients atteints d'un premier épisode de schizophrénie ont été inclus. L'essai comparait l'efficacité de la rispéridone et de l'halopéridol, les deux produits étant maniés à posologies strictement égales, comprises entre 1 et 4 mg/j. Le taux de réponse clinique global a été de 77 %. 45 % des réponses se sont produites avec des posologies de l'ordre de 1 à 2 mg/j. 27 % avec 3 mg/j. 17 % avec 4 mg. Le reste à des posologies supérieures (lesquelles n'étaient autorisées par le protocole qu'en cas de non-réponse accompagnée d'une bonne tolérance extra-pyramidale).

*Remington et coll.* se sont intéressés à l'efficacité de la rispéridone-retard (17). Leur essai à son tour a confirmé une fenêtre optimale située autour des 65-80 % de sites D<sub>2</sub> occupés. Cette fenêtre était atteinte dans leur étude avec des posologies de 25 et 50 mg de rispéridone-retard toutes les deux semaines. Elle était dépassée lorsque la posologie atteignait 75 mg/2 semaines.

*Schooler, Rabinovitch et coll.* ont étudié l'efficacité de 3 mg d'halopéridol et de rispéridone : celle-ci atteint 75 % des cas en moyenne (18).

Tous les essais thérapeutiques que l'on vient de citer concernent uniquement un premier épisode de schizophrénie. Pour des évolutions récurrentes ou plus chroniques, l'évidence clinique actuelle commanderait des posologies d'halopéridol plutôt comprises entre 3 et 12 mg/j (3). Mais même dans ce cas, est-on tellement sûr que l'on ne force pas la mesure ? Se pose toujours la question déjà évoquée d'une *up-regulation* des récepteurs D<sub>2</sub> consécutive à l'exposition chronique aux neuroleptiques (19). Alors qu'en vieillissant, le taux des récepteurs D<sub>2</sub> physiologiquement diminue. Ce que confirme d'ailleurs la nécessité d'employer des doses inférieures chez le sujet âgé.

### Le dilemme neuroleptique : thérapeutique ou iatrogène ?

En résumé, au-delà de 10 à 12 mg/j d'halopéridol ou équivalents, un certain nombre de raisons différentes convergent pour laisser penser qu'on ne gagne rien, mais qu'au contraire on aggrave la situation.

Rappelons que la méta-analyse de *Geddes et coll.* montrait que les nouveaux neuroleptiques ne font pas mieux que les anciens, dès lors que ceux-ci sont maniés à des posologies ≤ 12 mg/j d'halopéridol-équivalent (20).

De même, *Hugenholz et coll.* concluent que tous les essais thérapeutiques ayant comparé de "nouveaux" neuroleptiques avec des "anciens" ont employé systématiquement ces derniers à des posologies qui excèdent celles aujourd'hui recommandées (21).

On dispose bien d'un système de dose-équivalents entre les différents neuroleptiques, mais il est vieux et approximatif : cf. *Tableau 1*. De telles équivalences étaient calculées à partir de données obtenues par la pharmacocinétique classique et la pharmacologie expérimentale, combinées avec l'observation clinique. Bien que peu précises, elles conservent l'avantage de faciliter les extrapolations posologiques à partir des neuroleptiques de référence (cf. *Tableau 1*).

Neuroleptique	Equivalence avec 100mg de chlorpromazine (mg)*	Facteur d'équivalence
Chlorpromazine	100	1
Thioridazine	100	1
Fluphénazine	2	50
Perphénazine	10	10
Trifluopérazine	5	20
Halopéridol	2	50
Loxapine	10	10
Flupenthixol	3	33
Zuclopenthixol	25	4
Clozapine	50	2
Rispéridone	1	100
Sulpiride	200	0.5
Pimozide	2	50

\* 100 mg de chlorpromazine = 100 mg de thioridazine = 2 mg de fluphénazine, etc.

**Tableau 1.** Milligrammes-équivalents chlorpromazine (d'après 22).

Les études de PET-Scan récentes que l'on vient d'évoquer ont permis d'affiner la précision de certaines de ces équivalences ; Remington donne ainsi les nouvelles équivalences posologiques suivantes (tableau 2) :

Halopéridol 2mg ↔ Loxapine 15mg ↔ Olanzapine 10mg ↔  
Risperidone 2,5/3mg

**Tableau 2.** mg-équivalents calculés par les études d'occupations des sites D<sub>2</sub> au PET-scan (d'après 9).

Rappelons que le Vidal indique pour la loxapine (*Loxapac*<sup>®</sup>) une fourchette posologique comprise entre 75 et 600 mg/j (1). S'il faut retenir de ce qui vient d'être dit que la dose optimale d'halopéridol devrait tourner autour de 2,5 mg/j dans la majorité des cas, l'équivalent en loxapine serait donc de l'ordre de 19 mg/j. Les posologies recommandées par le Vidal pour ce neuroleptique s'avèrent dix fois supérieures en moyenne. Une conclusion devrait s'imposer : elles sont globalement iatrogènes.

## REFERENCES

1. Vidal. *Le Dictionnaire*. Editions du Vidal, Paris, 2007.
2. Cf. <http://emc.medicines.org.uk> pour l'Angleterre. Kane J.M., Leucht S., Carpenter D., Docherty J.P. Expert Consensus Guideline Series : Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. *J Clin Psychiatry* 2003 ; 64, suppl 12, pour les USA.
3. Baldessarini R.J., Cohen B.M., Teicher M.H. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 79-91.
4. Bollini P., Pampallona S., Orza M.J. et coll. Antipsychotic drugs : is more worse ? A meta-analysis of the published control trials. *Psychol Med* 1994 ; 24 : 307-316.
5. Mizrahi R., Rusjan P., Agid O. et coll. Adverse subjective experience with antipsychotics and its relationship to striatal and extrastriatal D<sub>2</sub> receptors : a PET study in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007 ; 164 : 630-637.
6. Bottéro A. Questions sur les nouveaux neuroleptiques. *Neuropsychiatrie : Tendances & Débats* 2003 ; 22 : 9-13 ([www.neuropsychiatrie.fr](http://www.neuropsychiatrie.fr)).
7. Kane J.M. Commentary on the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE). *J Clin Psychiatry* 2006 ; 67 : 831-832.
8. Cf. Neuroleptiques : les femmes diffèrent des hommes. *Neuropsychiatrie : Tendances & Débats* 2005 ; 26 : 34-36 ([www.neuropsychiatrie.fr](http://www.neuropsychiatrie.fr)).
9. Chouinard G., Jones B. Neuroleptic-induced supersensitivity in psychosis. *Am J Psychiatry* 1980 ; 137 : 16-20.
10. Remington G. Rational pharmacotherapy in early psychosis. *Br J Psychiatry* 2005 ; 187 (suppl. 48) : 77-84.
11. Farde L., Nordstrom A.L., Wiesel F.A. et coll. Positron emission tomographic analysis of central D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 1992 ; 49 : 538-544.
- Nordstrom A.L., Farde L., Wiesel F.A. et coll. Central D<sub>2</sub> dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects : a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1993 ; 33 : 227-235.
- Remington G., Mamo D., Labelle A. et coll. A PET study evaluating dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy for long-acting injectable risperidone. *Am J Psychiatry* 2006 ; 163 : 396-401.
12. Kapur S., Remington G., Jones C. et coll. High levels of dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment : a PET study *Am J Psychiatry* 1996 ; 153 : 948-950.
- Kapur S., Zipursky R., Roy P. et coll. The relationship between D<sub>2</sub> receptor occupancy and plasma levels on low dose oral haloperidol : a PET study. *Psychopharmacology* 1997 ; 131 : 148-152.
13. Senon J.L. et coll. *Thérapeutique psychiatrique*. Hermann, Paris, 1995.
14. Zhang-Wong J., Zipursky R.B., Meiser M. et coll. Optimal haloperidol dosage in first episode psychosis. *Can J Psychiatry* 1999 ; 44 : 164-167.
15. Kapur S., Remington G.J., Jones C. et coll. Does dopamine D<sub>2</sub> occupancy predict antipsychotic response and side effects ? A randomized double-blind test of the hypothesis. *Schizophr Res* 1999 ; 36 : 242.
16. Emsley R., Rabinowitz J., Medori R. Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006 ; 163 : 743-745.
17. Remington R., Mamo D., Labelle A. et coll. A PET study evaluating dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy for long-acting injectable risperidone. *Am J Psychiatry* 2006 ; 163 : 396-401.
18. Schooler N., Rabinowitz J., Davidson M. et coll. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis : a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005 ; 162 : 947-953.
- Rabinowitz J., Harvey P.D., Eerdeken M., Davidson M. Premorbid functioning and treatment response in recent-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006 ; 189 : 31-35.
19. Silvestri S., Seeman M., Negrete J. et coll. Increased dopamine D<sub>2</sub> receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans : a clinical PET study. *Psychopharmacology* 2000 ; 152 : 174-180.

20. Geddes J., Freemantle N. et coll. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia : systematic overview and meta-regression analysis. *Br Med J* 2000 ; 321 : 1371-1376.  
Leucht S., Wahlbeck K. et coll. New Generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003 ; 361 : 1581-1589.
21. Hugenholz G.W.K., Heerdink E.R., Stolker J.J. et coll. Haloperidol dose when used as active comparator in randomized controlled trials with atypical antipsychotics in schizophrenia : comparison with officialy recommended doses. *J Clin Psychiatry* 2006 ; 67 : 897-903.
22. Lehman A.F., Steinwachs D.M. et coll. "Translating Research Into Practice. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) Treatment Recommendations". *Schizophr Bull* 1998 ; 24 : 1-10.  
Taylor D., McConnell D., McConnell H., Abel K., Kerwin R. *The Bethlem & Maudsley NHS Trust : Prescribing Guidelines, 5th ed.* Londres, Martin Dunitz, 1999.