

Antipsychotiques : augmenter la dose n'augmente pas toujours l'efficacité

📌 On a tendance à penser que l'efficacité d'un médicament augmente de manière linéaire avec la dose, et qu'elle est d'autant plus élevée que la dose est forte. Cependant, les relations entre la dose et l'effet sont souvent plus complexes.

📌 Pour les antipsychotiques, la relation dose-effet est en « U-inversé »

- ▶ d'abord, l'efficacité augmente avec la dose
- ▶ ensuite, on atteint un plateau où l'augmentation des doses n'entraîne pas d'augmentation de l'efficacité
- ▶ enfin, l'augmentation entraîne une perte d'efficacité notamment à cause de la sévérité des effets indésirables dose-dépendants.

📌 Brièvement, cette relation est liée au niveau neurobiologique à la proportion de récepteurs dopaminergiques D2 bloqués

- ▶ seuil pour l'efficacité : > 60-65%
 - ▶ seuil pour les effets secondaires extra-pyramidaux : < 80%
- (par ex avec 3 mg/j de rispéridone 72% des récepteurs sont bloqués, et 82% avec 6 mg/j)

📌 Pour les épisodes psychotiques aigus, le plateau était atteint pour les doses suivantes

- ▶ amisulpride 500 mg
- ▶ aripiprazole 12 mg
- ▶ halopéridol 6 mg
- ▶ quétiapine 500 mg
- ▶ rispéridone 6 mg

📌 La seule exception est l'olanzapine pour laquelle l'efficacité augmente avec la dose (relation dose-effet linéaire). Plusieurs études montrent l'intérêt de dose > 40 mg, par ex. une étude de Jean-Marie Batail à Rennes <https://lnkd.in/e6UPbudX>

📌 Quand la réponse thérapeutique ne correspond pas à celle attendue pour la dose et la durée du traitement, la stratégie souvent observée en pratique clinique est d'augmenter la dose. Il faut avoir en tête que ce n'est pas toujours la plus pertinente.

📌 Si l'observance est adéquate et s'il n'y a pas de consommation de toxiques, l'augmentation de la dose peut être envisagée si l'antipsychotique est trop rapidement métabolisé (transformé) du fait

- ▶ d'une induction enzymatique par la carbamazépine ou le tabac
- ▶ d'un phénotype de métaboliseur rapide

📌 Les dosages plasmatiques sont utiles : ⚠ ils doivent être systématiques pour la clozapine qui a un index thérapeutique étroit (dose efficace proche de la dose toxique)

📌 Un test pharmacogénétique (non remboursé) « toxicité ou adaptation posologique des antidépresseurs ou antipsychotiques » est disponible en France pour la rispéridone et l'aripiprazole.

📌 Si une métabolisation rapide est éliminée, il est strictement inutile d'augmenter la dose ! . Devant une résistance avérée, les stratégies adaptées sont

- ▶ de changer d'antipsychotique
- ▶ d'introduire la clozapine si résistance à deux antipsychotiques
- ▶ de potentialiser la clozapine par un autre antipsychotique

Références

<https://lnkd.in/eUDPPzc6>

<https://lnkd.in/eckj9Bep>

<https://lnkd.in/eCT5djVa>

<https://lnkd.in/eTzVFjxj>

