

## **Chez le même éditeur**

### **Du même auteur**

*Cognition sociale et schizophrénie*, coordonné par N. Franck. Collection « Médecine et psychothérapie ». 2014, 288 pages.

*Schizophrénie*, par C. Demily, N. Franck. Collection « Médecine et psychothérapie ». 2013, 192 pages.

*Remédiation cognitive*, coordonné par N. Franck. Collection « Pratiques en psychothérapie ». 2012, 328 pages.

### **Autres ouvrages**

*Guide de thérapeutique 2015*, par L. Perlemuter, G. Perlemuter. 2014, 8<sup>e</sup> édition, 2432 pages.

*Les thérapies familiales systémiques*, par K. Albernhe, T. Albernhe. Collection « Médecine et psychothérapie ». 2014, 4<sup>e</sup> édition, 336 pages.

*Prescrire les psychotropes*, par B. Millet, J.-M. Vanelle, J. Benyaya. Collection « Abrégés ». 2014, 496 pages.

*Addictologie*, coordonné par M. Lejoyeux. Collection « Abrégés ». 2013, 408 pages.

*Manuel de psychiatrie*, sous la direction de J.-D. Gelfi, F. Rouillon 2012, 2<sup>e</sup> édition, 816 pages.

*Mini DSM-IV-TR*, par l'American Psychiatric Association. Traduction coordonnée par J.-D. Guelfi. 2010, 2<sup>e</sup> édition avec version électronique, 384 pages.

*Dictionnaire médical (version électronique et atlas anatomique inclus)*, coordonné par J. Quevauvilliers. 2009, 8<sup>e</sup> édition, 1224 pages.

*Les médicaments psychiatriques démythifiés*, par D. Healy. Traduit et adapté par M. Debauche. 2009, 352 pages.

*Les psychothérapies : approche plurielle*, coordonné par A. Deneux, F.-X. Poudat, T. Servillat, J.-L. Vénisse. Collection « Pratiques en psychothérapie ». 2009, 464 pages.

*Urgences psychiatriques*, par M.-J. Guedj-Bourdiau. Collection « Urgences ». 2008, 704 pages.

*Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*, par D. Bailly, M.-C. Mouren. 2007, 440 pages.

# Prescrire les antipsychotiques

## Propriétés et modalités d'utilisation

**Nicolas Franck**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,  
Université Lyon 1 et Centre hospitalier Le Vinatier

**Fabien Fromager**

Pharmacien

**Florence Thibaut**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,  
Faculté de médecine Paris Descartes et CHU Cochin



ELSEVIER  
MASSON



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2015, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ISBN : 978-2-294-74633-8

e-book ISBN : 978-2-294-74726-7

---

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex.

[www.elsevier-masson.fr](http://www.elsevier-masson.fr)

# Abréviations

<b>ACTH</b>	Adrenocorticotrop hormone (adrénocorticotrophine ou hormone corticotrope)
<b>ADH</b>	Antidiuretic hormone (hormone antidiurétique)
<b>AFBPN</b>	Association française de psychiatrie biologique et de neuropsychopharmacologie
<b>Afssaps</b>	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
<b>AgRP</b>	Agouti-related peptide
<b>AIMS</b>	Abnormal Involuntary Movement Scale
<b><math>\alpha</math>-MSH</b>	Alpha-melanocyte-stimulating hormone
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>AMPK</b>	Protéine kinase activée par l'AMP (adénosine monophosphate)
<b>Anaes</b>	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>APA</b>	American Psychiatric Association
<b>APG</b>	Antipsychotique de première génération
<b>ARC</b>	Noyau arqué
<b>ARNm</b>	ARN (acide ribonucléique) messenger
<b>ASC</b>	Aire Sous la Courbe
<b>ASG</b>	Antipsychotique de seconde génération
<b>ATCD</b>	Antécédents
<b>ATUn</b>	Autorisation temporaire d'utilisation nominative
<b>ATV</b>	Aire tegmentale ventrale
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b><math>\beta</math>HCG</b>	Beta-human chorionic gonadotropin (fraction bêta de la gonadotrophine chorionique humaine)
<b>BMI</b>	Body mass index
<b>BPRS</b>	Brief Psychiatric Rating Scale
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CANMAT</b>	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
<b>CART</b>	Cocaine and amphetamine regulated transcript
<b>CATIE</b>	Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness
<b>CGI</b>	Clinical Global Impressions Scale
<b>CPK</b>	Créatine phosphokinase
<b>CUTLASS</b>	Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study
<b>CVD</b>	Complexe vagal dorsal
<b>CYP450</b>	Cytochrome P450
<b>DDD</b>	Defined daily doses
<b>DIMD</b>	Drug induced movement disorders
<b>DMP</b>	Différences moyennes pondérées
<b>ECG</b>	Électrocardiogramme
<b>ECR</b>	Essai clinique randomisé
<b>ECT</b>	Électroconvulsivothérapie
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EMBLEM</b>	European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication
<b>EUFEST</b>	European First Episode Schizophrenia Trial
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration

<b>FSH</b>	Follicle stimulating hormone (hormone folliculo-stimulante)
<b>GB</b>	Globules blancs
<b>GH</b>	Growth hormone (hormone de croissance)
<b>GHS-R</b>	Growth hormone secretagogue receptor type-1a
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HDL</b>	High-density lipoprotein (lipoprotéine de haute densité)
<b>HVM</b>	Hypothalamus ventromédian
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>IL-6</b>	Interleukine 6
<b>IM</b>	Intramusculaire
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>ISBD</b>	International Society for Bipolar Disorders
<b>ISRS</b>	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
<b>LDL</b>	Low-density lipoprotein (lipoprotéine de faible densité)
<b>LH</b>	Luteinizing hormone (hormone lutéinisante)
<b>MADRS</b>	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
<b>MALA</b>	Mouvements anormaux liés aux antipsychotiques
<b>MSH</b>	Melanocyte stimulating hormone
<b>Nac</b>	Noyau accumbens
<b>NFS</b>	Numération formule sanguine
<b>NIMH</b>	National Institute of Mental Health
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NPV</b>	Noyaux paraventriculaires
<b>NPY</b>	Neuropeptide Y
<b>NTS</b>	Noyau du tractus solitaire
<b>PANSS</b>	Positive and Negative Syndrome Scale
<b>PNN</b>	Polynucléaires neutrophiles
<b>POA</b>	Aire préoptique
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
<b>QLS</b>	Echelle de Qualité de Vie
<b>QTc</b>	Intervalle QT corrigé
<b>POMC</b>	Pro-opiomélanocortine
<b>PORT</b>	Schizophrenia Patient Outcomes Research Team
<b>PPy</b>	Polypeptide Y
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit
<b>RR</b>	Risque relatif
<b>rRPa</b>	Rostral Raphe Pallidus nucleus
<b>rVLM</b>	Rostral VentroLateral Medulla
<b>SANS</b>	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
<b>SAPS</b>	Scale for Assessment of Positive Symptoms
<b>SIADH</b>	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
<b>SMN</b>	Syndrome malin des neuroleptiques
<b>TCC</b>	Thérapie comportementale et cognitive
<b>TED</b>	Trouble envahissant du développement
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumor necrosis factor alpha (Facteur de Nécrose Tumorale)
<b>TOC</b>	Troubles obsessionnels compulsifs
<b>TSH</b>	Thyroid stimulating hormone (hormone thyroestimulante)
<b>UV</b>	Ultraviolets
<b>WFSBP</b>	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
<b>YMRS</b>	Young Mania Rating Scale

# Préface

La découverte des neuroleptiques a marqué le commencement d'une nouvelle ère thérapeutique pour les troubles psychiatriques et l'émergence de la psychopharmacologie. Auparavant, les soignants ne disposaient que de la contention physique ou chimique avec divers sédatifs. L'objectif était de contenir l'agitation et d'altérer la vigilance, le temps nécessaire pour que s'atténuent les manifestations aiguës. Comment imaginer à l'époque qu'un traitement puisse agir sur les hallucinations et le délire sans être un sédatif en puissance ? Or en 1952, J. Delay et J. Deniker ont démontré qu'en quatre semaines la chlorpromazine en monothérapie et à la posologie journalière de 75 à 150 mg, une posologie véritablement modérée, pouvait réduire l'ensemble des symptômes psychotiques. Dès lors, la généralisation de la prescription des neuroleptiques a permis à de nombreux patients de sortir des hôpitaux. Cette nouvelle classe de médicament a contribué indéniablement au développement du dispositif de soin extrahospitalier en transformant les hôpitaux psychiatriques, autrefois lieux de vie, en services de soins.

Pourtant, dans l'esprit de tous, les neuroleptiques ne se sont jamais affranchis de la notion de contention et de sédation, c'est pourquoi le terme de camisole chimique s'est vite répandu notamment dès 1968. Parallèlement, l'intensité des effets indésirables surtout neurologiques, majorée par l'usage de posologies de plus en plus importantes jusqu'au milieu des années 1980 ont pu rendre les neuroleptiques plus stigmatisants que les troubles psychiatriques eux-mêmes.

Il aura fallu attendre plusieurs décennies pour reconnaître que les fortes doses de neuroleptiques étaient non seulement inutiles mais pouvaient aussi être à l'origine de symptômes négatifs secondaires ou d'effets indésirables neurologiques parfois irréversibles comme les dyskinésies tardives. Il aura également fallu des années pour admettre que le traitement doit être administré de manière continue et que la pratique de « vacances thérapeutiques » n'avait aucun intérêt si ce n'est d'augmenter la méfiance des patients et de leur entourage vis-à-vis du traitement.

Sur le modèle de la clozapine, les neuroleptiques atypiques permettent désormais de traiter les symptômes psychotiques à des posologies qui ne provoquent que peu ou pas d'effets extrapyramidaux. Cela a permis l'ouverture de nouvelles perspectives de traitements au-delà des psychoses, des troubles de l'humeur aux troubles de la personnalité. Cependant, les pratiques évoluant plus lentement que les idées, la recherche de la sédation est restée ancrée dans les habitudes de prescription. Ce sont les travaux de recherche

en neurosciences et en réhabilitation qui ont donné des arguments forts aux soignants pour que le traitement neuroleptique soit prescrit de façon à respecter les fonctions cognitives des patients, écartant progressivement l'idée qu'un traitement neuroleptique devait être sédatif. C'est dans cette perspective que le terme antipsychotique, adopté dans les années 2000, devait donner des habits neufs à une classe de psychotropes déjà cinquantenaire.

En 2004, l'étude CATIE publiée dans le prestigieux *New England Journal of Medicine*, a créé un nouveau bouleversement autour des antipsychotiques. L'étude en a effet montré que les trois quarts des patients ne prenaient pas leur traitement. L'observance du traitement est ainsi devenu le problème majeur, bien sûr, non spécifique à la psychiatrie, mais il semblerait en plus que le cerveau tolère mal les prises intermittentes d'antipsychotiques et que l'observance soit un des déterminants majeurs du pronostic des psychoses.

Quel sera le prochain saut conceptuel à propos des antipsychotiques ? Est-ce l'arrivée de nouveaux antipsychotiques, promis depuis longtemps ? Pour l'instant, les antipsychotiques disponibles sont tous des bloqueurs des récepteurs dopaminergiques  $D_2$ , aucun n'échappant à cette règle pharmacodynamique. Car même s'il y a des avancées considérables en psychopharmacologie dans la compréhension des mécanismes sous-tendant les symptômes, la preuve de l'efficacité d'une nouvelle molécule est devenue une entreprise scientifique et politique complexe.

Cet ouvrage donne un éclairage précieux sur les caractéristiques des antipsychotiques et leur maniement. Il sera utile à tous ceux qui sont amenés à prescrire ces médicaments ou à s'occuper des personnes qui en reçoivent.

**Pierre Thomas**

Professeur de Psychiatrie

CHRU de Lille, Université Droit et Santé de Lille

# 1 Introduction

L'usage quotidien en psychiatrie des médicaments antipsychotiques est justifié par leur puissance d'action alliée à une efficacité sur de nombreuses manifestations pathologiques, en particulier les hallucinations, le délire, l'angoisse et l'agitation. Ces caractéristiques en font un outil pharmacologique majeur. Toutefois, à côté de ces effets thérapeutiques, ces médicaments ont de nombreux effets indésirables. Mieux connaître leurs propriétés, leurs mécanismes d'action, leur efficacité et leurs limites dans différentes situations contribue à mieux les utiliser et à limiter l'expression de leurs nombreuses conséquences iatrogènes.

Les effets thérapeutiques des antipsychotiques reposent principalement sur leur action sur le système dopaminergique. Ce dernier joue un rôle dans la régulation de la vie émotionnelle et le contrôle de la motivation, dans la modulation de la perception, ainsi que dans l'organisation des comportements adaptatifs. Or ces domaines sont perturbés dans les psychoses et, en particulier, dans la schizophrénie. Pour cette raison, ces pathologies constituent la principale indication des antipsychotiques. Le système dopaminergique joue également un rôle dans le contrôle de la motricité et dans l'inhibition de la sécrétion de prolactine, à l'origine des effets secondaires de certains antipsychotiques. Les antipsychotiques peuvent exercer des effets non seulement sur les hallucinations et le délire (effets antipsychotiques ou incisifs), sur l'agitation (effets sédatifs), mais aussi, de façon plus modeste, sur les symptômes négatifs ou déficitaires de la schizophrénie (effets désinhibiteurs et/ou antidéficitaires). Il existe une dizaine de classes pharmacologiques d'antipsychotiques, du point de vue de la structure biochimique de ces molécules. Si l'on considère les effets indésirables de ces substances, on distingue des antipsychotiques de première génération, associés à de fréquents effets extrapyramidaux, et des antipsychotiques de seconde génération, qui sont beaucoup mieux tolérés sur le plan neurologique.

La découverte empirique de la chlorpromazine (Laborit *et al.*, 1952) puis son utilisation en psychiatrie par Delay et Deniker (1952) ont rapidement eu pour conséquence de bouleverser la prise en charge de tous les patients souffrant de troubles psychotiques et ont considérablement modifié le pronostic évolutif de ces pathologies. D'autres molécules ont rapidement été développées venant ainsi enrichir la classe des neuroleptiques ou antipsychotiques. L'hypothèse proposée en 1963 par Arvid Carlsson et Margit Lindqvist que les antipsychotiques pourraient bloquer les récepteurs à la noradrénaline, à la dopamine et à la sérotonine a ouvert la voie à l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, les antipsychotiques demeurant un instrument d'investigation privilégié des hypothèses physiopathologiques de ce trouble. Les antipsychotiques



constituent le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie et du trouble délirant. Ils sont également indiqués dans le trouble bipolaire et le trouble schizo-affectif. Il faut par contre réduire au minimum, en tenant compte de certaines précautions et pendant une durée limitée, leur utilisation dans les troubles psychocomportementaux associés aux démences.

Ultérieurement, la commercialisation des antipsychotiques dits de seconde génération, à partir des années 1990, a permis aux cliniciens de disposer de molécules mieux tolérées sur le plan neurologique, mettant ainsi en question l'utilisation pour les désigner du mot *neuroleptique*, signifiant littéralement « qui prend le nerf », au profit d'un recours exclusif au terme *antipsychotique*. Les molécules de seconde génération sont, de fait, des neuroleptiques atypiques, qu'on désigne également par les expressions *antipsychotiques atypiques* ou *antipsychotiques de seconde génération*. C'est cette dernière appellation que nous privilégierons dans cet ouvrage.

Les antipsychotiques de seconde génération commercialisés en France en ce début d'année 2015 sont la clozapine (Leponex®), l'olanzapine (Zyprexa®), l'amisulpride (Solian®), la rispéridone (Risperdal®), la palipéridone (Xeplion®, métabolite actif de la rispéridone) l'aripiprazole (Abilify®) et la quétiapine (Xeroquel®). L'asénapine (Sycrest®), n'a pas reçu d'AMM pour le traitement de la schizophrénie, mais en a une pour l'épisode maniaque du trouble bipolaire de type I de l'adulte. La lurasidone (Latuda®) a reçu l'AMM pour la schizophrénie en 2014 et la ziprasidone (Zeldox®) bénéficie d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn). Les antipsychotiques de seconde génération sont les plus utilisés en pratique courante, non seulement dans les troubles psychotiques, mais également dans la plupart des autres indications cliniques. Ils sont en effet généralement utilisés en première intention, du fait de leur meilleure tolérance neurologique par rapport à celle des antipsychotiques de première génération. Alors que les antipsychotiques de seconde génération ne diffèrent pas significativement entre eux en termes d'efficacité, leur profil d'effets secondaires varie considérablement d'une molécule à l'autre (en particulier en termes de risque métabolique et de prise de poids, plus élevé avec les dibenzodiazépines).

Ce livre reprend et élargit le contenu de trois articles des mêmes auteurs récemment parus dans l'EMC-Psychiatrie (Franck et al, 2015). Il envisage successivement les propriétés pharmacologiques, le mode d'action, l'efficacité, les modalités d'utilisation, les indications et les effets indésirables des antipsychotiques.

## Références

- Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963;20:140-4.
- Delay J, Deniker P, Harl JM. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective (4560RP). *Annales médico-psychologiques* 1952;110(2):112-7.

- Franck N, Fromager F, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques. EMC-Psychiatrie 2015; 37-860-B-10.
- Franck N, Fromager F, Thibaut F. Efficacité des antipsychotiques et recommandations thérapeutiques. EMC-Psychiatrie 2015; 37-860-B-15.
- Franck N, Fromager F, Thibaut F. Surveillance d'un traitement par antipsychotique. EMC-Psychiatrie 2015; 37-860-B-20.
- Laborit H, Huguenard P, Alluaume R. Un stabilisateur neurovégétatif, le 4560RP. Presse Médicale 1952;60:206-8.

## 2 Historique

Jusqu'au milieu du vingtième siècle, l'agitation des malades mentaux était prise en charge par la contention physique, les sédatifs classiques ou les hypnotiques (bromure, chloral ou barbituriques). Toutefois, ces procédés étaient inefficaces sur les symptômes psychotiques eux-mêmes. En effet, comme ceux des méthodes de chocs (coma insulinaire, électrochocs), utilisées à la fin de cette période, leurs effets thérapeutiques étaient non spécifiques. Les antihistaminiques phénothiaziniques furent essayés précocement, mais sans réel succès thérapeutique.

Laborit *et al.* (1952) ont développé la chlorpromazine (une phénothiazine) dans l'optique d'une utilisation en anesthésie et dans l'hibernation artificielle, sous la forme de cocktails lytiques (associant chlorpromazine, prométhazine et péthidine). Ces auteurs ont rapidement observé que ce médicament (qu'il soit donné seul ou en association) produisait un effet psychique de désintéressement, ce qui suggérait qu'il pourrait être utilisé pour réduire certaines manifestations psychiatriques. Dès 1952, Hamon, Paraire et Velluz ont tenté à l'hôpital du Val de Grâce de traiter un cas de manie par l'administration de chlorpromazine, penthotal et péthidine, suivie de séances d'électrochocs, avec une efficacité modeste (cité dans Deniker et Ginestet, 1975). Peu après, dans une série de communications effectuées de mai à juillet 1952, Jean Delay et Pierre Deniker (Delay *et al.*, 1952) ont posé les principes de la cure neuroleptique. Ils ont précisé les indications de l'utilisation de la chlorpromazine seule dans les principaux types de psychoses aiguës ou en phase processuelle aiguë, en insistant sur la valeur de ce nouveau traitement chez les malades mentaux. L'efficacité de ces traitements dans les psychoses chroniques a été confirmée dès 1954 et leurs effets secondaires ont été décrits. Il avait été noté dès les premières observations relatives à la chlorpromazine que la réduction des phénomènes aigus et de l'agitation s'accompagnait d'une amélioration du contact avec les malades. Il a fallu toutefois attendre l'expérience de traitements prolongés et surtout la découverte de substances douées d'une action désinhibitrice plus importante pour préciser les indications des antipsychotiques sur l'apragmatisme et l'autisme des patients souffrant de schizophrénie (Deniker et Ginestet, 1975). Le terme *neuroleptique* a été proposé en 1955 après la constatation de la survenue d'effets secondaires extrapyramidaux simultanément aux effets thérapeutiques. Les premiers essais thérapeutiques de ces médicaments dans les psychoses aux États-Unis et au Canada datent de 1953.

Deux ans après l'introduction de la chlorpromazine, Steck (1954) a observé que la réserpine, de structure chimique très différente (alcaloïde)

et possédant des propriétés thérapeutiques proches de celles de la chlorpromazine dans les psychoses, induisait des effets secondaires neurologiques similaires à ceux de la chlorpromazine (parkinsonisme et akathisie). À partir de 1957, les structures chimiques permettant d'obtenir des composés neuroleptiques se sont multipliées. Par ailleurs, les premiers cas de dyskinésies tardives ont été signalés par Henri Ey dès 1956, puis décrits par Sigwald en 1959, et le premier cas de syndrome malin a été décrit par Delay et Deniker dès 1961, chez un patient traité par halopéridol. La survenue d'effets secondaires neurologiques faisait partie de la définition du terme *neuroleptique* par Delay et Deniker en 1957 ([encadré ci-dessous](#)).

### Caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques selon Delay et Deniker (1957)

- 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.

Ce n'est que quelques années plus tard que [Carlsson et Lindqvist \(1963\)](#) ont décrit les propriétés anti-dopaminergiques qui ont permis de définir les antipsychotiques en fonction de leur mode d'action. Ces médicaments sont alors devenus un instrument d'investigation privilégié pour tester les hypothèses physiopathologiques de la schizophrénie.

Le débat sur la nécessaire survenue des effets secondaires neurologiques comme corollaire inévitable de l'activité antipsychotique a persisté jusqu'à la découverte des antipsychotiques dits atypiques (sulpiride puis clozapine, dont les profils d'action sur les systèmes de neurotransmetteurs sont, d'une part très différents de ceux des antipsychotiques classiques et d'autre part, différent entre eux).

La découverte des antipsychotiques a ainsi bouleversé la prise en charge des sujets psychotiques, il y a un peu plus de 60 ans. Ces médicaments ont en effet transformé les relations entre patients et soignants : ils ont permis à ces derniers d'établir des liens avec des sujets plus ou moins complètement délivrés de leur vécu psychotique et des troubles du comportement secondaires (bizarreries, agressivité, violence). Ils ont permis de faire sortir des hôpitaux psychiatriques et de réinsérer dans la société des patients psychotiques chroniques, institutionnalisés depuis de nombreuses années. Le pronostic évolutif de la schizophrénie a ainsi été considérablement amélioré

par l'introduction des antipsychotiques. Cependant, il a rapidement été observé qu'environ 20 % des patients psychotiques ne répondaient pas aux traitements antipsychotiques de première génération et que la moitié d'entre eux conservaient des symptômes résiduels de schizophrénie. Les effets secondaires, en particuliers cognitifs et neurologiques, observés avec ces médicaments étaient fréquents et gênants, compromettant de ce fait l'observance médicamenteuse.

Au cours des années 1990, une nouvelle génération d'antipsychotiques a été mise à la disposition des psychiatres. Ces substances, lorsqu'elles sont utilisées aux doses usuelles, allient une efficacité notable sur les symptômes psychotiques à une meilleure tolérance, en particulier neurologique (Davis *et al.*, 2003 ; Thibaut *et al.*, 2001). Puisque les effets neurologiques faisaient partie de la définition du terme *neuroleptique*, ces médicaments ont été considérés comme des neuroleptiques atypiques et appelés antipsychotiques de seconde génération (ASG). Il faut toutefois noter que des antipsychotiques tels que le sulpiride et la thioridazine, qui existaient déjà depuis de nombreuses années lors du développement de la seconde génération, sont mieux tolérés sur le plan neurologique que les antipsychotiques traditionnels ou antipsychotiques de première génération (APG). Nous verrons plus loin qu'à côté des critères cliniques, il existe des critères pharmacologiques d'appartenance à l'une ou l'autre des générations d'antipsychotiques.

## Références

- Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963;20:140-4.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:553-64.
- Delay J, Deniker P, Harl JM. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective (4560RP). *Annales médico-psychologiques* 1952;110(2):112-7.
- Delay J, Deniker P. Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. In : *Psychotropie drugs*. Amsterdam: Elsevier; 1957. p. 485-501.
- Deniker P, Ginestet D. Les effets psychiques des neuroleptiques. *Confrontations Psychiatriques* 1975;13:135-53.
- Laborit H, Huguenard P, Alluaume R. Un stabilisateur neurovégétatif, le 4560RP. *Presse Médicale* 1952;60:206-8.
- Steck H. Le syndrome extra-pyramidal et diencephalique au cours du traitement au Largactil et au Serpasil. *Ann Med Psychol* 1954;112(2):737-43.
- Thibaut F, Golzan G, Olié J-P. Schizophrénie. In « *Décider pour traiter : Traduction Française de Clinical Evidence sous l'égide des responsables français de FMC des Facultés de médecine* ». Paris: Éditions Rand; 2001. p. 493-504.

## Classifications des antipsychotiques

On peut classer les antipsychotiques en fonction de plusieurs types de critères : selon leurs effets cliniques ou selon leur structure chimique. La pertinence de la distinction selon ce second critère tient en particulier au fait que les médicaments appartenant à telle ou telle classe chimique partagent certaines propriétés. En fait, les effets cliniques d'un antipsychotique donné découlent de sa structure chimique et de son profil d'action sur les différents récepteurs. Cependant, sa formule chimique ne permet pas de prédire de façon certaine les effets thérapeutiques d'un médicament.

### Classification selon les effets cliniques

Plusieurs classifications permettent de répartir les antipsychotiques selon leurs effets cliniques. Fritz Freyhan avait tenté, dès 1958 aux États-Unis, d'évaluer les résultats obtenus avec un antipsychotique selon la modification des symptômes observés (hallucinations, délire, angoisse, agressivité). Peu après, [Lambert et Revol \(1960\)](#) ont opposé les effets sédatif et incisif (ou antipsychotique) de ces médicaments. Sur un axe allant de la gauche à la droite, ils ont ainsi situé à l'extrémité gauche les médicaments les plus sédatifs (en particulier la cyamémazine et la lévomépromazine), c'est-à-dire ceux qui ont le plus d'effets sur l'agitation et l'angoisse, au prix d'effets indésirables surtout végétatifs et à l'extrémité droite les médicaments les plus incisifs (en particulier l'halopéridol), au prix d'effets secondaires extrapyramidaux. Le terme *incisif* employé par Lambert, signifie littéralement que ces médicaments sont capables de « couper » les symptômes positifs que sont les hallucinations ou le délire. Entre ces deux extrémités d'un axe horizontal, ils ont classé tous les autres antipsychotiques, en fonction de la prévalence de l'une ou l'autre de ces deux caractéristiques. Cette classification, qui prenait déjà en compte les posologies employées, avait le mérite de définir les indications préférentielles des antipsychotiques et elle fut à l'origine de la traditionnelle association d'un antipsychotique sédatif (lévomépromazine par exemple) à un antipsychotique incisif (halopéridol par exemple) pour traiter les épisodes psychotiques aigus où délire et agitation sont intriqués. Lambert reconnaît également au sulpiride une action sur l'autisme et la passivité.

La première observation d'un effet excitomoteur qualifié de *désinhibiteur* a été faite en 1956 par Broussolle et Dubor, sur la base de l'effet de la prochlorpérazine (phénothiazine pipérazinée, dont les noms commerciaux sont Tementil® et Stemetil®) dans la schizophrénie catatonique. Ces auteurs avaient en effet observé que ce médicament était capable d'entraîner, dans

ce contexte, une reprise d'initiative motrice et psychique, qu'ils ont appelée *désinhibition*. Paul Broussolle rapporte que la prochlorpérazine faisait sortir de leur mutisme des femmes « silencieuses, pauvres en expression, apragmatiques » et les conduisait à « s'intéresser à la vie du service » (Broussolle, 2006).

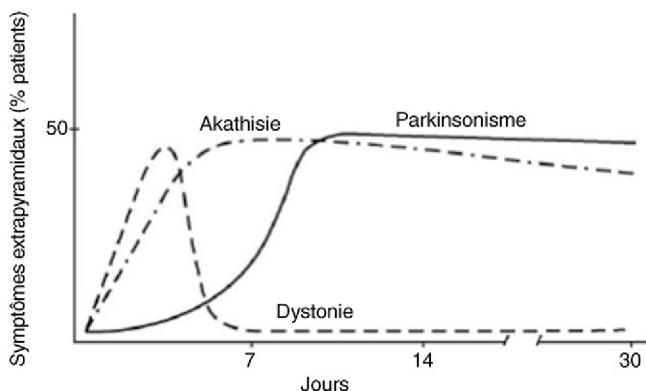
Delay et Deniker (1957) ont décrit des indications nuancées selon les formes de schizophrénie : dans les formes agitées et délirantes, la chlorpromazine était envisagée en première intention ; dans les formes avec adynamie et/ou indifférence, la réserpine (ou tout autre traitement susceptible de déclencher des manifestations excito-motrices) était utilisée en première intention. En 1958, Janssen a rapporté les effets imipramine-like du triépéridol à faibles doses (cité dans Deniker et Ginestet, 1975). La classification de Delay et Deniker (1961) illustre les différents types d'action des antipsychotiques sur un histogramme : action sur l'excitation (effet sédatif, associé à des effets secondaires végétatifs et somnolence), action sur le délire et les hallucinations (effet antipsychotique, associé à des effets secondaires tels qu'akinésie, hypertonie) et action sur l'inertie (effets secondaires : hyperkinésie).

Plus tard, la classification de Bobon *et al.* (1972) a permis la représentation des effets d'un antipsychotique donné, à une posologie donnée, sur 6 dimensions. Les résultats sont présentés sous la forme d'une étoile à 6 branches (dite Étoile de Liège), dont les longueurs correspondent aux effets thérapeutiques et indésirables (pour les deux derniers) suivants : antidélirant, anti-autistique, ataraxique (ou sédatif), antimaniaque, adrénolytique et extrapyramidal. L'effet incisif est ainsi dédoublé en antidélirant et anti-autistique.

Henri Lôo a rapporté la première observation de l'effet désinhibiteur du sulpiride en 1970. Deniker et Ginestet en 1971, ont opposé selon un axe vertical, l'effet sédatif à un autre effet de ces médicaments, l'effet désinhibiteur (cité dans Deniker et Ginestet, 1975). La classification de Deniker et Ginestet distingue quatre catégories d'antipsychotiques, qu'elle place sur un axe allant du pôle sédatif au pôle désinhibiteur : les *sédatifs* (tels que la lévomépromazine et la chlorpromazine), ayant des effets végétatifs importants ; les moyens (tels que la thioridazine et la propéricazine), ayant des effets thérapeutiques et indésirables modérés ; les *polyvalents* (tels que l'halopéridol, la pipotiazine et la fluphénazine) qui exercent à la fois une action sédatrice, une action réductrice sur les hallucinations et le délire, ou une action désinhibitrice « stimulante » dans les syndromes déficitaires ; et enfin les *désinhibiteurs* (tels que le sulpiride et la prochlorpérazine), qui associent, pour certains, des effets neurologiques très puissants à leur effet thérapeutique (fig. 3.1). La classification de Petit et Colonna (1978) est fondée sur les travaux pré-cliniques de Puech concernant les interactions entre l'apomorphine et les antipsychotiques. Elle introduit un paramètre posologique, ce qui permet de distinguer les *antipsychotiques monopolaires*, qui se caractérisent par des effets sédatifs et neurovégétatifs quelle que soit la posologie utilisée (tels que la cyamémazine), et les *antipsychotiques bipolaires*, qui sont stimulants ou







**Figure 3.2.** Chronologie de l'apparition des effets extrapyramidaux avec les antipsychotiques de première génération.

Sources : Remington G, Bezchlibnyk-Butler SZ. Management of acute antipsychotic-induced extra pyramidal symptoms. *CNS Drugs*. 1996 ;5(S1)1-35 ; Petit N, Lepine J-P, Lesieur Ph. Chronologie des effets extrapyramidaux des neuroleptiques et système dopaminergique nigro-striatal. *Encéphale*. 1979;5:297-316.

Davis (1974) a développé la notion empirique d'équivalent-chlorpromazine à partir d'études contrôlées utilisant la chlorpromazine comme comparateur. D'autres auteurs, en particulier nord-américains, en ont tiré une conception unitaire des antipsychotiques. Selon cette approche, on peut aboutir au même effet thérapeutique avec tous les antipsychotiques à condition de moduler leurs doses et il serait donc possible de déterminer le rapport entre la dose de n'importe quel antipsychotique et la dose de chlorpromazine permettant d'aboutir à cet effet. Ainsi, 2 mg d'halopéridol sont considérés comme équivalant à 100 mg de chlorpromazine (rapport CPZeq d'un facteur 50 ; cependant selon les études, cette équivalence peut varier entre 40 et 60). Des équivalences existent pour tous les antipsychotiques de première génération. Néanmoins, elles ont souvent été calculées en se basant sur les données cliniques des dossiers d'enregistrement des médicaments, sur d'autres méthodes parfois peu explicites, ou encore, en utilisant des indications différentes ne permettant pas de comparaison de doses. Elles ne prennent en compte que les effets antagonistes des récepteurs dopaminergiques de produits qui agissent également sur d'autres récepteurs, comme on le verra plus loin. De ce fait, ces équivalences ont été critiquées. En effet, lorsqu'on compare les équivalents-chlorpromazine aux doses quotidiennes moyennes utilisées dans l'indication principale du produit, ou DDD (*Defined Daily Doses*), des antipsychotiques, on obtient des résultats qui sont loin d'être homogènes (Rijcken *et al.*, 2003). Ces DDD sont, en général, définies lors du traitement d'entretien. Par exemple la DDD de la chlorpromazine est de 300 mg/jour comparativement à 8 mg d'halopéridol (rapport DDDeq 37,5, au lieu de 40 à 60 en CPZeq). Woods (2003) a proposé d'établir

les équivalents-chlorpromazine en se basant sur la dose minimale efficace de chaque substance. Cet auteur a ainsi déterminé les équivalences suivantes pour les antipsychotiques de seconde génération : 2 mg de rispéridone équivalent à 5 mg d'olanzapine ou à 7,5 mg d'aripiprazole (chacune de ces doses correspondant à 100 mg de chlorpromazine ou encore à 2 mg d'halopéridol). Ces chiffres offrent néanmoins une vision nécessairement réductionniste des antipsychotiques. En effet, l'équivalence de deux antipsychotiques, calculée pour des posologies données, n'existe pas nécessairement lorsqu'on les augmente ou qu'on les diminue proportionnellement, les effets cliniques de ces substances étant parfois dépendants des doses employées.

### À retenir

#### Doses minimales efficaces des antipsychotiques

- 7,5 mg/jour d'aripiprazole
- 2 mg/jour d'halopéridol
- 5 mg/jour d'olanzapine
- 2 mg/jour de rispéridone

## Classification selon la structure chimique

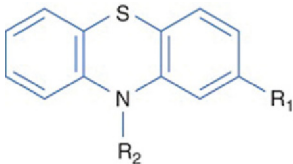
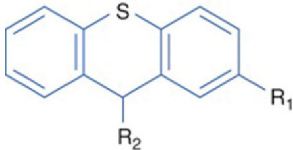
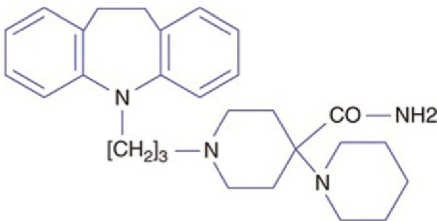
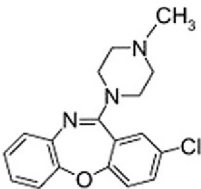
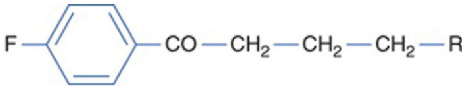
La structure chimique des molécules permet, quant à elle, de distinguer plusieurs classes d'antipsychotiques ([Kapur et al., 1999](#) ; [Costentin et al., 1987](#) ; [Roques, 2001](#)). Ces médicaments ont tous une structure complexe, associant plusieurs cycles à des chaînes de différentes natures ([tableau. 3.1](#)).

## Antipsychotiques de première génération (APG)

Il existe quatre principales classes d'APG : les phénothiazines (différentes structures tricycliques ont été obtenues par modification de la chaîne latérale) ; les butyrophénones (dont le chef de file est l'halopéridol, introduit en 1958, remarquable par son activité antihallucinatoire) ; d'autres composés tricycliques, comme les thioxanthènes, résultent de modifications apportées au noyau des phénothiazines ; et enfin, les benzamides (dont le chef de file est le sulpiride, introduit en 1965 et parfois considéré comme le premier atypique, bien que la thioridazine ait également un profil pharmacologique atypique).

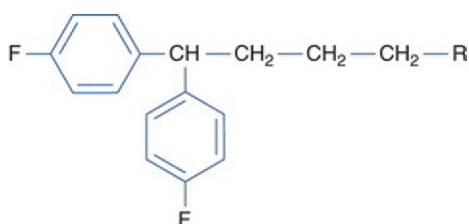
Les *phénothiazines* se caractérisent par un noyau tricyclique (deux cycles benzéniques couplés par des atomes d'azote et de soufre), où se trouve généralement un halogène dont le rôle serait important dans l'activité antipsychotique et dans la pénétration du médicament dans le cerveau. Ce noyau tricyclique est associé à une chaîne latérale liée à l'atome d'azote du noyau central. La nature de cette chaîne détermine la sous-classe de la substance. Parallèlement à son rôle important dans l'activité antipsychotique, elle détermine également l'affinité du produit pour les récepteurs

**Tableau 3.1. Structure chimique des antipsychotiques.**

Phénothiazines	
 <p>Aliphatiques (chlorpromazine, lévomépromazine) Pipérazinées (fluphénazine) Pipéridinées (thioridazine, pipotiazine)</p>	
Thioxanthènes	
 <p>Flupentixol</p>	
Dibenzoxazépines	
 <p>Carpipramine</p>	 <p>Loxapine</p>
Butyrophénones	
 <p>Halopéridol</p>	

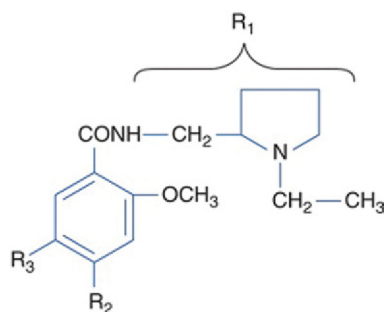


▷ **Diphénylbutylpipéridines**



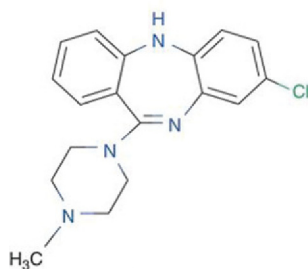
Pimozide  
Penfluridol

**Benzamides**

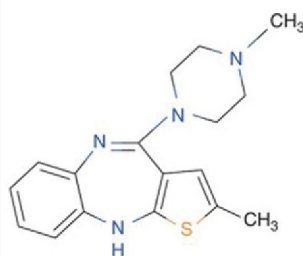


Sulpiride  
Sultopride

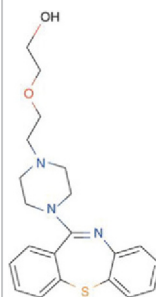
**Dibenzodiazépines**



Clozapine



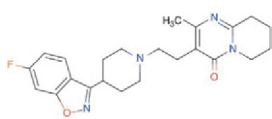
Olanzapine



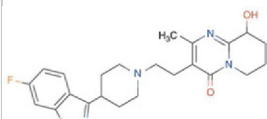
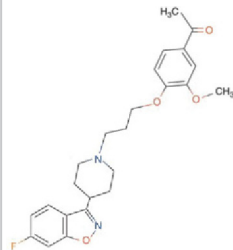
Quétiapine

▷

## Benzisoxazoles

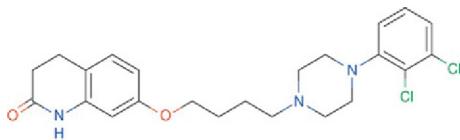


Risperidone

Palipéridone  
ou 9-OH-risperidone

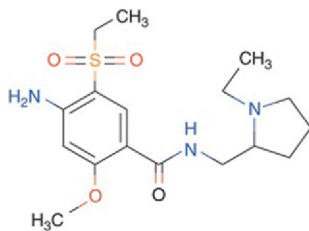
Iloperidone

## Quinolinones



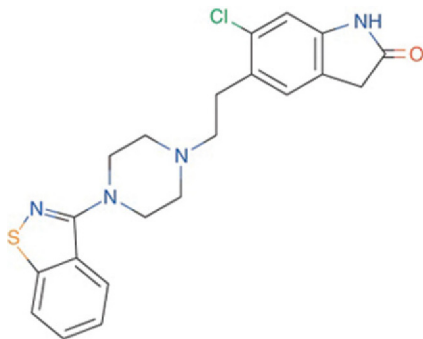
Aripiprazole

## Aminobenzamides



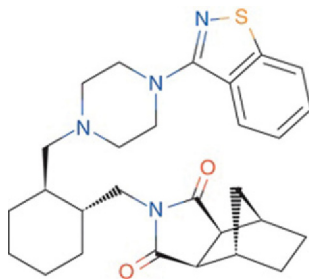
Amisulpride

## Benzothiazoles

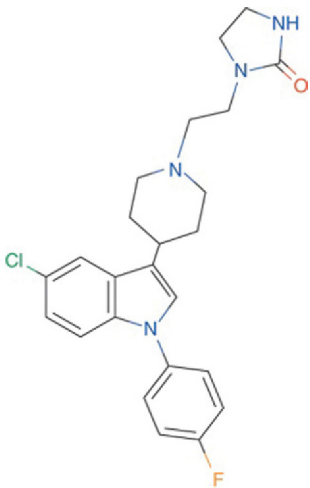
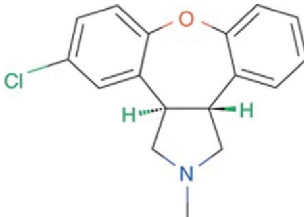


Ziprasidone

## Iso-indolones



Lurasidone

Imidazolinédiones	Dibenzo-oxépino pyrrole
 <p>Sertindole</p>	 <p>Asénapine</p>

à l'histamine, l'acétylcholine ou la noradrénaline. Elle peut être aliphatique – ou linéaire – (chloropromazine, lévomépromazine, cyamémazine), pipéridinée (pipotiazine et thioridazine, ce dernier composé présentant un risque de troubles du rythme cardiaque par allongement de l'espace QT qui a conduit à son retrait du marché) ou pipérazinée (fluphénazine). Les phénothiazines aliphatiques sont avant tout sédatives et associées à des effets neurovégétatifs importants (hypotension artérielle), du fait de leur action sur les récepteurs alpha 1-adrénériques, alors que les dérivés pipérazinés ont des effets incisifs et neurologiques puissants.

Les *butyrophénones* sont constituées d'un cycle benzénique relié à un atome de fluor et à une chaîne pouvant comprendre des noyaux cycliques. Certaines de ces substances sont pipéridinées (halopéridol, dropéridol). Les diphenyl-butylpipéridines (pimozide et penfluridol, ce dernier médicament étant un antipsychotique à action prolongée, du fait de sa longue demi-vie) se caractérisent par leur affinité plus élevée et plus sélective pour les récepteurs D2.

Les *benzamides*, dérivées du métoclopramide ou Pimpéran® (sulpride, tiapride, sultopride, amisulpride), qui possèdent une structure à part, se caractérisent par leurs propriétés désinhibitrices et antidéficitaires à faible posologie, et leur effet prévalent sur la voie dopaminergique mésolimbique à plus forte posologie. L'amisulpride aurait également des propriétés antidépressives à doses faibles.

D'autres structures tricycliques proches des phénothiazines ont été synthétisées : les *thioxanthènes* (qui possèdent une structure tricyclique de type phé-

nothiazine mais dont l'atome d'azote est remplacé par un atome de carbone ; les composés à chaîne latérale pipéridinée sont les plus connus : flupentixol et zuclopenthixol ; les dibenzoxazépines (loxapine ou carpipramine).

## Antipsychotiques de seconde génération (ASG)

Les ASG appartiennent aux classes principales suivantes : celle des dibenzodiazépines et dérivés qui ont une structure tricyclique proche de celle des phénothiazines (clozapine, olanzapine et quétiapine), celle des benzisoxazoles (rispéridone, palipéridone et ilopéridone) (structures bicycliques), celle des quinolinones (aripiprazole), celle des aminobenzamides (amisulpride), celle des indolines (lurasidone), celle des benzothiazoles (ziprasidone) et celle des imidazolidinediones (sertindole). Les dibenzodiazépines possèdent un noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus ou moins longue attachée au noyau heptagonal. Elles possèdent des effets incisifs très marqués, associés à des effets sur la symptomatologie négative et à des effets sédatifs non négligeables, ainsi qu'à des effets secondaires métaboliques. La clozapine a été introduite dès 1972, mais retirée du marché en 1975 à cause du risque d'agranulocytose, puis réhabilitée ultérieurement par les travaux sur la schizophrénie résistante de [Kane et al. \(1988\)](#) et réintroduite sur le marché. La structure de la loxapine est proche de celle de la clozapine. Quant aux benzisoxazoles, elles sont apparentées aux butyrophénones et en particulier au dropéridol. Elles ont des effets incisifs, mais également des effets sur la symptomatologie négative. Des effets extrapyramidaux sont associés à l'utilisation des benzisoxazoles lorsqu'elles sont employées à des posologies élevées. Un médicament appartenant à la classe des quinolinones, proches des diphénylbutylpipérazines, est commercialisé depuis 2005 (aripiprazole). La lurasidone est une isoindolone approuvée par la US Food and Drug Administration depuis fin 2010 et de structure proche de la ziprasidone (structure bicyclique).

Les *antipsychotiques à action prolongée* sont composés de deux groupes : d'une part, des substances qui peuvent être administrées à de grands intervalles du fait de leurs caractéristiques pharmacocinétiques (ex : penfluridol) et, d'autre part, des substances qui sont administrées sous la 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 : décanoate, énanthate ou palmitate (énanthate de fluphénazine ou Moditen AP® ; fluphénazine décanoate ou Modécate® ; énanthate de perphénazine ou Trilifan Retard® ; pipotiazine palmitique ou Piportil L4® ; flupentixol décanoate ou Fluanxol LP® ; zuclopenthixol décanoate ou Clopixol AP® ; halopéridol décanoate ou Haldol décanoas®). L'aripiprazole à action prolongée par voie IM a été autorisé par l'EMA fin 2013. Son nom commercial est Abilify Maintena®. Ces différents produits sont injectés par voie IM dans une solution huileuse. Un effet pic du premier jour est parfois décrit (lié à la présence de substances actives hydrolysées dans le liquide

d'injection, entraînant un accroissement rapide du taux sanguin d'antipsychotique lors de l'injection).

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. Quelle que soit la galénique utilisée, la diffusion est lente et l'antipsychotique peut parfois être retrouvé dans le sang neuf à douze mois après la dernière injection.

## Références

- Bobon J, Pinchard A, Collard J, Bobon DP. Clinical classification of neuroleptics, with special reference to their antimanic, antiautistic, and ataraxic properties. *Compr Psychiatry* 1972;13:123-31.
- Broussole P. La dés-inhibition, ou le progrès de l'activité antipsychotique. In : *Psychopharmacologie. Clinique du médicament : l'expérience lyonnaise. Psychiatrie française XXXVI*. 2006:59-62.
- Costentin J, Petit N, Dollfus S. Les neuroleptiques : de la neurobiologie des transmissions dopaminergiques à la thérapeutique. Paris: Ellipses Édition; 1987.
- Davis JM. Dose equivalence of the antipsychotic drugs. *J Psy Res* 1974;11:65-9.
- Delay J, Deniker P. Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. *Psychotropic drugs*. Amsterdam: Elsevier; 1957, p. 485-501.
- Delay J, Deniker P. Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. Paris: Masson; 1961.
- Deniker P, Ginestet D. Les effets psychiques des neuroleptiques. *Confrontations Psychiatriques* 1975;13:135-53.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic : a double-blind comparison vs. chlorpromazine/benzotropine. *Archives of General Psychiatry* 1988;45:789-96.
- 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, rispéridone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:286-93.
- Lambert PA, Revol L. Classification psychopharmacologique et clinique des différents neuroleptiques. Indications thérapeutiques générales dans la psychose. *Presse Med* 1960;41:1509-11.
- Petit N, Colonna L. Critères de choix d'un neuroleptique. *Entretiens de Bichat, Thérapeutique*. Paris: Expansion scientifique française; 1978. 306-308.
- Petit N, Lepine J-P, Lesieur Ph. Chronologie des effets extrapyramidaux des neuroleptiques et système dopaminergique nigro-striatal. *Encéphale* 1979;5:297-316.
- Remington G, Bezchlibnyk-Butler SZ. Management of acute antipsychotic-induced extra pyramidal symptoms. *CNS Drugs* 1996;5(S1):1-35.
- Rijcken CA, Monster TB, Brouwers JR, De Jong-Van Den Berg LT. Chlorpromazine equivalents *versus* defined daily doses: how to compare antipsychotic drug doses? *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:657-9.
- Roques B. Données sur la structure et l'activité des principales classes d'antipsychotiques. In: Olié JP, Daléry J, Azorin JM, editors. « Médicaments antipsychotiques : évolution ou révolution ? » Paris: Acanthe Édition; 2001. p. 123-35.
- Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:663-7.



# 4 Modes d'action des antipsychotiques

## Hypothèse dopaminergique de la schizophrénie

L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie est née à partir de plusieurs observations successives étalées dans le temps : la découverte empirique de l'efficacité de la chlorpromazine au début des années 1950 ; la découverte du rôle de neurotransmetteur de la dopamine par Arvid Carlsson à la fin des années 1950 (Carlsson et Lindqvist, 1963) ; les travaux de [Seeman et al. en 1976](#), qui ont mis en évidence les propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques de la chlorpromazine et, surtout, l'existence d'une relation entre l'efficacité antipsychotique et l'affinité pour les récepteurs dopaminergiques de type D2 ; et enfin le fait que des états délirants aigus peuvent être provoqués par l'administration d'amphétamine (substance qui accroît la libération de dopamine et également de noradrénaline), selon ce qu'a montré [Connell \(1958\)](#).

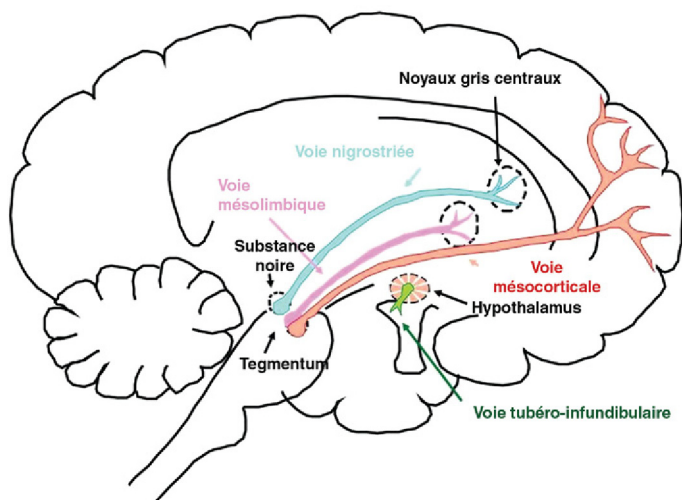
Dès 1981, à la suite des travaux de Crow, Simon à la Salpêtrière a travaillé sur un modèle de dysfonctionnement dopaminergique différencié selon les formes cliniques positive ou négative de schizophrénie. Ce modèle a été testé à travers l'étude des effets de deux antipsychotiques bipolaires : le sulpiride et le pimozide. Ces travaux ont conclu à la pertinence dans le domaine clinique des observations recueillies chez l'animal par Puech dès 1976.

Il existe cependant peu de données biochimiques en faveur de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. L'élévation de la densité des récepteurs de type D2 (étudiée en post-mortem) dans le striatum et le noyau accumbens de patients souffrant de schizophrénie non traités depuis au moins 1 an, qui avait été initialement rapportée par [Owen et al. \(1978\)](#), n'ayant pas été confirmée, le rôle des traitements antipsychotiques dans cette augmentation de densité des récepteurs D2 a été largement invoqué. Une vingtaine d'années plus tard, [Laruelle et al. \(1996\)](#), utilisant un test dynamique à l'amphétamine, ont mis en évidence une réponse anormale du système dopaminergique chez les patients souffrant de schizophrénie, comparativement à des témoins sains. Cette réponse a été interprétée comme une augmentation de la libération phasique de dopamine dans les régions limbiques sous-corticales. L'antagonisme des récepteurs de type D2 dans cette région pourrait contribuer à améliorer les symptômes positifs (délire, hallucinations) de la schizophrénie. Au contraire, dans les régions corticales préfrontales, la libération tonique de dopamine serait diminuée, aboutissant ainsi à une diminution du tonus dopaminergique se traduisant par une perte de motivation et des perturbations des fonctions exécutives (pour revue, [Bonnet-Brilhault et al., 2001](#)).

## Rappel sur les voies dopaminergiques

L'action antagoniste des antipsychotiques s'exerce par l'intermédiaire de quatre voies dopaminergiques, avec pour conséquence certains effets thérapeutiques, mais aussi indésirables, de ces médicaments.

Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont essentiellement situés dans le tronc cérébral, au niveau du mésencéphale, et, accessoirement dans l'hypothalamus, leurs projections sont longues et diffuses (fig 4.1).



**Figure 4.1.** Les voies dopaminergiques.

Source : présentation « Schizophrénie : diagnostic et prise en charge », Pr. S. Berrada.

### Voie mésolimbique

La voie mésolimbique relie l'aire tegmentale ventrale (région A10) au noyau *accumbens*, aux noyaux du septum latéral, au cortex piriforme et à l'amygdale (appartenant au système limbique). Cette voie intervient dans la régulation de la vie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation. Elle permet l'association des actions et de leurs conséquences (Carlson, 2001). De ce fait, elle intervient dans les activités hédoniques, en jouant un rôle dans le renforcement positif des comportements apportant du plaisir. Chez l'animal, la stimulation électrique ou chimique de cette voie augmente ce renforcement, alors que sa destruction perturbe la recherche de nourriture ou d'eau et réduit le renforcement induit par la prise de drogue (cocaïne...). Par ailleurs, le fonctionnement excessif de ce système chez l'être humain pourrait entraîner des associations inadéquates entre les intentions du sujet et des événements extérieurs, à l'instar de ce qui est observé dans les psychoses. Certains objets externes ou certaines

représentations internes prendraient alors une importance anormale pour le sujet (Kapur, 2003). Cliniquement, ce dysfonctionnement se manifesterait par l'apparition de pensées ou de percepts inappropriés. Cette hypothèse est étayée par l'observation que les substances qui favorisent la libération de dopamine (amphétamine ou cocaïne) aggravent le délire ou les hallucinations chez les sujets psychotiques ou génèrent de tels symptômes chez les sujets sains (Connell, 1958). À l'inverse, les substances qui s'opposent à l'action de la dopamine, en particulier celles qui bloquent les récepteurs de type D2, diminuent ces manifestations (Seeman *et al.*, 1976, Stahl, 2000). L'action des antipsychotiques sur cette voie est donc recherchée car elle sous-tendrait leurs effets thérapeutiques en s'opposant à l'hyperdopaminergie sous-corticale supprimée.

## Voie mésocorticale

La voie mésocorticale est constituée de fibres provenant de A10 (aire tegmentale ventrale) et projetant vers le cortex frontal, cingulaire et les régions septo-hippocampiques. Cette voie favorise les performances du lobe préfrontal, c'est-à-dire tout ce qui concerne la planification des actions et le déclenchement des actions volontaires. Plus généralement, l'activité de la voie mésocorticale serait nécessaire à certaines activités mnésiques, ainsi qu'aux processus attentionnels. Chez le singe, la diminution du tonus dopaminergique au niveau frontal s'accompagne d'une baisse des performances dans les tâches stratégiques. Dans la schizophrénie, une hypoactivité à ce niveau pourrait sous-tendre les symptômes négatifs ainsi que les déficits attentionnels et exécutifs observés chez ces sujets. Enfin, les antipsychotiques de première génération pourraient aggraver cet hypofonctionnement, qui serait impliqué dans la genèse de symptômes négatifs et de déficits attentionnels et exécutifs secondaires (Stahl, 2000). L'effet antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> des antipsychotiques de seconde génération atténuerait l'antagonisme des récepteurs D2 striataux et préviendrait ainsi l'apparition d'effets indésirables neurologiques. Il pourrait alors atténuer le déficit primaire en dopamine au niveau préfrontal et donc améliorer les symptômes négatifs (Stahl, 2000).

## Voie nigro-striée

Les fibres nerveuses constituant la voie nigro-striée proviennent de la région A9 de la pars compacta de la substance noire et se projettent vers le noyau caudé et le putamen. Elles sont impliquées dans le contrôle du mouvement. Une perte neuronale à ce niveau entraîne l'apparition d'une maladie de Parkinson. De la même manière, lorsque le blocage des récepteurs D2 de cette voie par les antipsychotiques dépasse un certain seuil, des symptômes extrapyramidaux apparaissent. Ils peuvent se manifester sous la forme d'un syndrome parkinsonien, de dyskinésies aiguës ou d'une akathisie (impossibilité de tenir en place). Par ailleurs, l'utilisation à long terme de ces substances peut entraîner une hypersensibilisation de ces récepteurs, à l'origine de dyskinésies tardives.

Ces effets indésirables neurologiques sont des manifestations à la fois très fréquentes et gênantes des antipsychotiques de première génération.

### Point essentiel

Les symptômes extrapyramidaux apparaissent généralement lorsque le taux d'occupation des récepteurs de type D2 striataux dépasse 80 % (Nyberg *et al.*, 1998). Les antipsychotiques de seconde génération se lient également aux récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, ce qui permet la libération de dopamine et la diminution du taux d'occupation des récepteurs D2 par ces médicaments, d'où une diminution de la prévalence des symptômes extrapyramidaux (Kapur *et al.*, 1999).

Par ailleurs le fait que l'utilisation de substances n'ayant pas d'effet antagoniste 5-HT<sub>2A</sub> n'entraîne pas toujours l'apparition de symptômes extrapyramidaux nous contraint à invoquer l'existence d'autres mécanismes correcteurs possibles. On observe ce phénomène lors de l'utilisation de l'amisulpride (qui est un antagoniste D2 et D3, et ne se lie pratiquement pas aux récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>), mais aussi parfois de fortes posologies d'antipsychotiques de première génération, tel que l'halopéridol. Dans ce dernier cas, il est possible que des effets muscariniques ou histaminergiques interviennent (Stip *et al.*, 2000). Enfin, l'occupation des récepteurs D2 striataux à plus de 90 % par l'aripiprazole n'entraîne pas d'effets extrapyramidaux, probablement du fait de son activité agoniste D2 partielle (Yokoi *et al.*, 2002).

## Voie tubéro-infundibulaire

La voie tubéro-infundibulaire est constituée de fibres provenant du noyau arqué de l'hypothalamus qui projettent vers l'éminence médiane et la pars intermedia de l'hypophyse. L'effet des antipsychotiques sur cette voie entraîne une diminution de l'effet inhibiteur sur la sécrétion de prolactine normalement exercée par la dopamine au niveau de l'hypophyse. Cet effet peut donc conduire à l'apparition d'une hyperprolactinémie, avec pour conséquences possibles une aménorrhée-galactorrhée chez la femme ou une impuissance chez l'homme. La prolactine qui entraîne un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus est responsable d'une diminution de production de FSH (*follicle stimulating hormone* : hormone folliculo-stimulante) et de LH (*luteinizing hormone* : hormone lutéinisante) par l'hypophyse, entraînant une diminution in fine des taux d'œstrogènes et de progestérone chez la femme et de testostérone chez l'homme. (Les œstrogènes sont associés au métabolisme osseux. La testostérone se transforme après aromatisation en œstradiol pour participer au métabolisme osseux). Plusieurs observations étayaient l'hypothèse qu'une hyperprolactinémie prolongée entraînerait une déminéralisation osseuse responsable de fractures lorsqu'elle est associée à une diminution des taux d'œstrogènes chez la femme (aménorrhée) ou de testostérone chez l'homme (Graham *et al.*, 2011 ; Misra *et al.*, 2004 ; Naidoo *et al.*, 2003). Les effets antagonistes 5-HT<sub>2A</sub> des antipsychotiques de

seconde génération s'opposeraient en partie aux effets antagonistes D2 sur les cellules galactophores (Stahl, 2000) et seraient responsables d'une réduction du risque d'hyperprolactinémie. Cependant, cet effet secondaire est fréquemment rencontré chez les patients traités par rispéridone ou amisulpride, ce qui laisse à penser que le rapport  $5\text{-HT}_{2A/2D}$  n'est pas le seul élément à prendre en considération. L'hypophyse se situant en dehors de la barrière hémato-encéphalique (BHE), le ratio de concentration cerveau-plasma représentant la faculté de l'antipsychotique à passer cette BHE, pourrait être un biomarqueur du risque d'hyperprolactinémie (Arakawa *et al.*, 2010). Il est à noter que l'activité agoniste partielle de l'aripiprazole inhiberait la libération de prolactine.

## Effets biochimiques des antipsychotiques

Les effets biochimiques des antipsychotiques sont complexes (Barnes, 1993 ; Costentin *et al.*, 1987 ; Thomas, 2014) et ils ne peuvent se réduire à leur action antagoniste des récepteurs de type D2, même si celle-ci est commune à tous les antipsychotiques actuels, qu'ils soient de première ou de deuxième génération (Stahl, 2000). À côté de l'effet sur les récepteurs de type D2, crédité à la fois des propriétés thérapeutiques et de certains effets indésirables, chaque antipsychotique possède un profil d'action spécifique sur certains autres récepteurs cérébraux. Certains récepteurs, qui pourraient être la cible d'antipsychotiques n'ayant pas d'action D2 sont évoqués dans cette partie (il s'agit en particulier des récepteurs NMDA et alpha 7 nicotiniques).

## Effets sur le système dopaminergique

La dopamine interagit avec les récepteurs dopaminergiques. Les récepteurs dopaminergiques font partie des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Il existe cinq types de récepteurs dopaminergiques (D1 à D5) qu'on peut regrouper en deux familles : celle des D1 (comprenant les récepteurs D1 et les récepteurs D5), qui sont couplés positivement à l'adénylate-cyclase et qui aboutissent à la production d'AMP cyclique, et celle des D2 (comprenant les récepteurs D2, D3 et D4), qui sont couplés négativement à l'adénylate-cyclase et qui diminuent la production d'AMP cyclique. Chaque type de récepteur à la dopamine a une répartition spécifique dans le cerveau.

Les récepteurs D1 sont post-synaptiques et présents à un haut niveau de densité dans le striatum (noyau caudé, putamen), le noyau accumbens, la substance noire, le bulbe olfactif, l'amygdale et le cortex frontal (Beaulieu et Gainetdinov, 2011). Les récepteurs D1 interagissent de façon fonctionnelle avec les D2, en facilitant la stimulation des récepteurs D2. Ils jouent un rôle modéré dans la motricité et le maintien d'un niveau suffisant de stimulation des récepteurs D1 pourrait améliorer les performances cognitives (apprentissage et mémoire de travail) jusqu'à un certain seuil au-delà duquel les performances décroissent si on continue à stimuler les récepteurs D1 (courbe en U inversé). Les antagonistes D1 sélectifs n'ont pas montré d'activité antipsychotique, voire pourraient aggraver la symptomatologie de certains patients.

Leur implication dans la survenue des dyskinésies a été soulevée. Ils seraient également impliqués dans les mécanismes de récompense et de renforcement (Beaulieu et Gainetdinov, 2011). Les récepteurs D5 sont présents à un faible niveau de densité dans les régions cortico-limbiques, notamment dans les neurones pyramidaux du cortex préfrontal, dans les cortex prémoteur, cingulaire et enthorinal, dans la substance noire, l'hypothalamus, l'hippocampe, et le gyrus denté. Les récepteurs D5 pourraient avoir un rôle mineur dans le contrôle des mouvements et dans les fonctions cognitives qui sont médiées par les aires hippocampales (Beaulieu et Gainetdinov, 2011).

Les récepteurs D2 sont très fortement retrouvés dans le striatum, le noyau accumbens et le tubercule olfactif. Ils sont également exprimés à un haut niveau de densité dans la substance noire, l'aire tegmentale ventrale, l'hypothalamus, l'aire corticale, le septum, l'hippocampe, et l'amygdale. Ils sont présents au niveau des corps cellulaires dopaminergiques (autorécepteurs somatodendritiques), au niveau présynaptique (autorécepteurs présynaptiques), et au niveau post-synaptique. Il existe deux isoformes, long (D2L) et court (D2S), du récepteur D2. Les récepteurs D2S sont prédominants en présynaptique, tandis que les isoformes D2L sont majoritairement présents en post-synaptique. La stimulation des autorécepteurs diminue l'activité des neurones dopaminergiques, ainsi que la synthèse et la libération de dopamine. Ces autorécepteurs ont une meilleure affinité pour les agonistes dopaminergiques que les récepteurs post-synaptiques. Ces autorécepteurs de type D2 seraient davantage présents dans les systèmes mésolimbique et nigrostrié. Parmi les neurones dopaminergiques, ceux qui projettent vers le cortex préfrontal et cingulaire, ont peu, ou pas, d'autorécepteurs et sont donc peu sensibles à l'action de ligands D2.

De faibles doses d'apomorphine (agoniste dopaminergique) inhibent l'activité locomotrice spontanée chez l'animal, de la même façon que les antipsychotiques. Tamminga *et al.* (1978) ont rapporté l'efficacité antipsychotique en aigu de l'apomorphine à faibles doses. Cette efficacité, probablement liée à l'activation préférentielle des autorécepteurs dopaminergiques présynaptiques, semble limitée dans le temps par l'apparition d'une tolérance, et semble également atténuée par les effets secondaires, végétatifs et digestifs. À faibles doses, le sulpiride et l'amisulpride pourraient avoir une action prédominante sur les autorécepteurs dopaminergiques présynaptiques, tandis que, à doses plus élevées, leur effet préférentiel serait l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. Cet effet différentiel aurait pour conséquence, à faibles doses, une augmentation de la transmission dopaminergique dans certaines structures cérébrales et, peut être, un effet antidéficitaire.

L'affinité des antipsychotiques pour les récepteurs D2 post-synaptiques serait directement corrélée à leur activité antipsychotique (Seeman *et al.*, 1976). L'antagonisme des récepteurs D2 post-synaptiques est également responsable des effets secondaires neurologiques et de l'augmentation du taux de prolactine. Une diminution de l'activité dopaminergique nigro-striée, sous l'effet des antipsychotiques de première génération, se traduit par une augmentation du nombre des récepteurs D2 striataux.

Les agonistes dopaminergiques post-synaptiques D2 partiels pourraient se comporter tantôt comme des antagonistes D2, dans les situations où le tonus dopaminergique est élevé et, tantôt comme des agonistes à activité modérée, dans les situations où le tonus est faible. Ainsi, l'aripiprazole exerce au niveau des récepteurs D2 un effet agoniste partiel à faible dose. Dans la mesure où le taux de dopamine endogène est inconnu et serait modifié dans la schizophrénie, il est parfois difficile de prévoir la dose d'aripiprazole qui sera la plus adaptée à la symptomatologie du patient.

Les récepteurs D3 sont pré et post-synaptiques et retrouvés majoritairement dans les régions limbiques qui reçoivent des afférences en provenant de A10 (noyau accumbens, noyau de la strie terminale), et dans le tubercule olfactif. Ils sont plus faiblement représentés dans le striatum, l'aire septale, l'hippocampe et dans de multiples aires corticales. L'existence d'autorécepteurs de type D3 dans l'aire tegmentale ventrale ou la substance noire est très controversée. Ces autorécepteurs D3 contribueraient, avec les récepteurs D2S, à la régulation présynaptique de la libération de dopamine. Il n'existe pas de ligand spécifique des récepteurs D3, mais les benzamides, tels que le sulpiride ou l'amisulpride, agissent à la fois sur les récepteurs D2 et D3. Le blocage des récepteurs D3 pourrait améliorer certains symptômes négatifs ou la mémoire de travail.

Les récepteurs D4 sont les sous-types des récepteurs dopaminergiques les moins exprimés dans le cerveau, et se retrouvent notamment dans le cortex frontal et l'hippocampe. Ils pourraient jouer un rôle dans les processus d'impulsivité et de mémoire de travail. Les antagonistes D3 et D4 plus ou moins sélectifs n'ont, par contre, pas montré d'efficacité antipsychotique.

Carlsson et ses collaborateurs ont noté une augmentation du taux des métabolites de la dopamine (acide homovanillique surtout) dans les heures qui suivent une administration d'antipsychotiques, traduisant une augmentation de l'activité électrique neuronale et une libération de dopamine sous l'influence du blocage D2. Cependant, l'antagonisme des récepteurs D2 est rapidement obtenu (moins de 24 h), alors que l'effet antipsychotique est plus lent (quelques semaines). Dans les semaines qui suivent l'administration répétée d'un traitement antipsychotique, l'activité neuronale diminue ainsi que le *turn-over* dopaminergique.

En dehors du SNC, les récepteurs D1 participent à la régulation de la sécrétion de rénine. Les récepteurs D2 modulent la sécrétion d'aldostérone et sont très fortement exprimés dans l'hypophyse où ils participent à la régulation de la prolactine. Les récepteurs D1, D2 et D4 sont également présents dans la rétine.

## Effets sur le système sérotoninergique

Cet effet antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> à la sérotonine est particulièrement important avec les antipsychotiques de seconde génération dont il représente une caractéristique centrale. Meltzer a proposé dès 1989 que le rapport entre le taux d'occupation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et celui des récepteurs D2 soit utilisé pour classer un antipsychotique dans la première ou la seconde génération.

Les antipsychotiques de première génération ont un rapport inférieur à 1 car ils combinent un faible taux d'occupation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et un fort taux d'occupation des récepteurs D2, alors que les antipsychotiques de seconde génération ont un rapport supérieur à 1 du fait d'un taux d'occupation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> supérieur au taux d'occupation des D2. Cet effet sur les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> augmenterait en particulier la tolérance neurologique des antipsychotiques au niveau nigro-striatal. Certains antipsychotiques sont toutefois atypiques alors qu'ils ne répondent pas à ce critère. C'est en particulier le cas de l'amisulpride qui n'entraîne pas d'effets neurologiques, alors qu'il n'agit que sur les récepteurs D2 et D3. À l'inverse, la chlorpromazine et la pipampérone ont également des effets inhibiteurs des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, sans être des antipsychotiques atypiques. Le degré d'antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> ne constitue donc pas un facteur suffisant pour considérer qu'un antipsychotique est atypique (Kapur *et al.*, 1999). Il pourrait cependant contribuer à l'augmentation de l'activité dopaminergique préfrontale observée lors des traitements antipsychotiques atypiques. Celle-ci pourrait avoir un rôle dans l'amélioration des symptômes cognitifs et déficitaires observée lors de l'utilisation de ces médicaments, à moins que cette amélioration ne soit due qu'à une réduction de la fréquence de survenue des effets secondaires neurologiques.

Étant donné que la sérotonine diminue l'appétit, l'antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et 5-HT<sub>2A</sub> pourrait contribuer à la prise de poids fréquemment observée avec la chlorpromazine et l'olanzapine.

### À retenir

#### Mécanismes d'action des antipsychotiques sur les symptômes négatifs

L'efficacité des antipsychotiques sur les symptômes négatifs de la schizophrénie peut découler de plusieurs mécanismes :

- l'association de propriétés antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> à l'antagonisme spécifique des récepteurs de type D2 à la dopamine (exemple : clozapine, olanzapine, quétiapine, rispéridone et ziprasidone) ;
- une faible affinité pour les D2 striataux (exemple : amisulpride et clozapine) ;
- un agonisme partiel pour les récepteurs D2 (exemple : aripiprazole) ;
- une dissociation rapide des D2 (exemple : quétiapine) ;
- l'association à des propriétés anticholinergiques (exemple : clozapine et olanzapine).

#### Effets sur le système glutamatergique et les récepteurs de type NMDA

L'induction par la kétamine (un antagoniste des récepteurs glutamatergiques de type NMDA) d'une dissociation et de troubles déficitaires chez des patients



schizophrènes est à l'origine de l'hypothèse « glutamatergique » de la schizophrénie (Krystal *et al.*, 1994). L'observation d'une réduction d'environ 10 % de l'épaisseur du cortex chez les patients atteints de schizophrénie serait due, non pas à une diminution du nombre de neurones, mais à une diminution du volume dendritique et axonal, notamment d'une diminution des épines dendritiques des cellules pyramidales du cortex préfrontal (Glantz et Lewis, 2000). Ces neurones pyramidaux utilisent le glutamate comme principal neurotransmetteur excitateur et seraient contrôlés par des interneurons GABAergiques dits en « chandelier » qui reçoivent directement une innervation des axones dopaminergiques (Woodruff et Yuste, 2008). Le récepteur hétéromérique NMDA nécessite pour son activation la présence de deux ligands : le glutamate et la glycine ou la D-sérine (Rosenberg *et al.*, 2013). Le bitopertin est un inhibiteur du transporteur type 1 de la glycine (GlyT1) qui augmente le taux de glycine en inhibant sa recapture dans la fente synaptique. Il est actuellement en phase III de développement et il pourrait s'avérer utile pour le traitement des symptômes négatifs s'il prouvait son efficacité.

L'équipe du Professeur Kim Quang Do Cuenod de Lausanne en Suisse développe l'hypothèse qu'un déséquilibre rédox jouerait un rôle central dans le développement de la schizophrénie et que le stress oxydatif entraverait le développement normal de certains neurones, notamment des neurones GABA en chandelier, et de leurs connexions (Cabungcal *et al.*, 2013). Cette équipe a constaté un abaissement de 51 % du taux de glutathion dans le cortex préfrontal médian. Une étude clinique avec le précurseur du glutathion, la N-acétylcystéine, a montré une modification de l'EEG des patients traités qui pourrait potentiellement favoriser une diminution des symptômes négatifs (Carmeli *et al.*, 2012). Plusieurs études cliniques sont actuellement en cours aux États-Unis pour évaluer l'impact de la N-acétylcystéine (commercialisée depuis de nombreuses années en pneumologie en tant qu'agent mucolytique sous le nom de Mucomyst®) sur les altérations cognitives associées à la schizophrénie.

## Effets sur le système cholinergique nicotinique

L'incidence du tabagisme chez les patients souffrant de schizophrénie est très élevée : elle atteint en effet 80 à 90 % (Ripoll *et al.*, 2004). Il avait été envisagé que les patients fumaient par ennui, mais des études ont démontré que les effets du tabac vont au-delà puisqu'une diminution du sous-score négatif de la PANSS et une diminution des effets indésirables extrapyramidaux ont été observées chez les patients fumeurs par rapport aux non-fumeurs (Goff *et al.*, 1992 ; Patkar *et al.*, 2002). L'impact électrophysiologique de la nicotine sur les structures cérébrales et l'amélioration des fonctions cognitives a notamment été étudié par l'équipe de Freedman. Celle-ci a mis en évidence que les patients schizophrènes présentent un défaut d'inhibition électrophysiologique de l'onde P50 lors de l'enregistrement

des potentiels évoqués auditifs. Cela se traduit par le fait que, lorsque deux stimuli auditifs identiques se succèdent à très courts intervalles (de l'ordre de la centaine de millisecondes), l'inhibition physiologique de l'amplitude de l'onde P50 lors du deuxième stimulus est réduite chez les patients souffrant de schizophrénie. Cette observation est à l'origine de l'hypothèse d'une anomalie du filtrage sensoriel dans la schizophrénie. La surcharge d'informations sensorielles se traduirait secondairement par un déficit attentionnel et des troubles cognitifs. La production de cette onde P50 impliquerait les récepteurs nicotiniques alpha 7. Les récepteurs alpha 7 sont particulièrement présents dans des structures cérébrales impliquées dans les processus sensoriels, comme l'amygdale, le tronc cérébral, le noyau réticulé thalamique, le noyau accumbens et l'hippocampe (plus particulièrement au niveau des régions CA3-CA4 et du gyrus dentelé). La stimulation de ces récepteurs agirait sur les interneurons GABAergiques et glutamatergiques de l'hippocampe et du thalamus, jouant un rôle dans le filtrage des informations sensorielles à destination du cortex. L'expression de la protéine constituant la sous-unité alpha 7 nicotinique semble diminuée dans le cortex frontal et dans le cortex préfrontal dorsolatéral de ces patients (Houy et Thibaut, 2002). La stimulation des récepteurs alpha 7 nicotiniques permettrait d'augmenter le taux de dopamine dans le cortex préfrontal dorsolatéral. Une étude comportementale de 2011 a montré que la déplétion en acétylcholine dans le cortex préfrontal dorsolatéral est associée à une diminution de la mémoire de travail (Crosson *et al.*, 2011). Une étude chez le primate a rapporté qu'antagoniser les récepteurs alpha 7 au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral altérerait fortement les représentations visuo-spatiales.

### *Point essentiel*

La stimulation des récepteurs alpha 7 serait nécessaire, de concert ou à la place des récepteurs AMPA, à la dépolarisation des récepteurs NMDA des neurones du cortex préfrontal dorsolatéral (Yang *et al.*, 2013). L'utilisation d'agonistes alpha 7 en tant que substances antipsychotiques ou traitements complémentaires procognitifs a été envisagée.

## Spécificités des antipsychotiques atypiques (tableau 4.1)

Un taux d'occupation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> plus élevé que celui des récepteurs D2 est commun à un certain nombre d'antipsychotiques de seconde génération et à des molécules plus anciennes, comme la loxapine ou la thioridazine (Benyaya, 2011 ; Maloteaux et Peuskens, 2003 ; Roques, 2001 ; Thibaut, 2003). Pour certains auteurs, cela représente un élément constitutif de l'atypicité. La clozapine occupe faiblement les récepteurs D2 et D3,

**Tableau 4.1.** Affinité (Ki) des antipsychotiques pour les principaux récepteurs.

Composés	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	5HT <sub>3</sub>	D1	D2	D2s	D2l	D3	D4	α1A	α1B	α2A	α2B	M1	M3	H1
Chlorpromazine	2115	4,5	-	977	76	3	-	3,15	4,5	[5,33-24]	0,28	0,81	184	27,5	32	57	3,09
Fluphénazine	1039	37,93	1 000	> 10 000	17,33	0,54	-	-	0,9	40	6,4	13	314	82	1095	1441	14,15
Pipotiazine	-	-	-	-	-	0,2	-	-	0,28	-	-	-	-	-	-	-	-
Loxapine	2456	6,63	[9,5 ou 17]	190	54	[11-28]	-	20	[21 ou 28]	8,4	31	53	150,9	107,8	119,45	211,33	4,9
Halopéridol	2066	[56-249]	4801	> 10 000	121,8	[0,7-3,0]	1,48	1,86	3,96	2,71	12	8	[801-1130]	480	[1600-> 10 000]	> 10 000	1697
Dropéridol	-	-	-	-	-	0,25	-	-	-	0,84	-	-	-	-	-	-	-
Pimozide	650	[19 ou 77]	[874 ou 3350]	-	> 10 000	[0,40-5,10]	-	-	[0,25-5,70]	1,8	197	-	1593	821	-	1955	692
Pipamperone	2770	[5,40 ou 7,21]	227	-	-	-	110	120	250	-	-	-	860	35	-	-	2400
Penfluridol	-	-	2079	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sulpiride	> 10 000	-	-	-	> 10 000	[4,2-9,8]	-	-	[8,05-15]	54	-	-	-	-	-	-	-
Amisulpride (4 % métabolisé et inactif)	> 10 000	8304	> 10 000	> 10 000	> 10 000	[1,3 ou 3,0]	-	-	2,4	2369	> 10 000	> 10 000	1114	-	> 10 000	> 10 000	> 10 000



Composés	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	5HT <sub>3</sub>	D1	D2	D2s	D2l	D3	D4	α1A	α1B	α2A	α2B	M1	M3	H1
Clozapine	123,7	[5,35-10,63]	9,44	241	266	[53-343]	153	[71-184]	269	26,3	1,6	7	[37-142]	26,5	[6,17-16,2]	[19,25-58]	1,13
N-Desmethylozapine (+ faible activité)	13,9	10,9		272	14	[89-115]	-	-	153	[70 ou 101]	104	85	137	95	67	95	3,4
Olanzapine (métabolite de très faible activité)	2282	[2,40-3,73]	[10,20-17,70]	202	70,33	[34-53]	28,77	31	47	[14-31]	[109 ou 115]	263	314	[82-180]	[13,25-26]	[52-56]	2,2
Quétiapine Norquétiapine (+ faible activité)	394	265	[1184 ou 2502]	> 10 000	994	429,7	554	700	438	1771	22	39	3163	527	303	1631	6,9
Risperidone	422	[0,17-0,59]	[12-49,5]	> 10 000	243	[0,45-5,7]	4,73	[1,65-4,16]	[2-14,67]	[4,66-18]	5	9	[16,5-150]	(107,8]	> 10 000	> 10 000	20
Palipéridone ou 9-OH rispéridone	616	(0,71-1,9)	48	> 10 000	41,03	(0,70-9,4)	4,1	4,8	(0,5-6,9)	54,3	2,5	0,7	(4,7-30)	(9,4-57)	> 10 000	> 10 000	18,8



Composés	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	5HT <sub>3</sub>	D1	D2	D2s	D2l	D3	D4	α1A	α1B	α2A	α2B	M1	M3	H1
Aripiprazole	5,59	(8,7-35)	22,4	628	(387 ou 1960)	(1,64-4,40)	-	0,74	(3,1-5,35)	(514- > 1 000)	25,85	34,4	74,1	102,33	6780	4678	27,9
Ziprasidone	54,67	(0,3-1,4)	13	> 10 000	30	(4,35-8,5)	4,2	4,6	(7,85-10)	(105- > 1 000)	18	9	160	48	(300 ou > 10 000)	(1300- > 10 000)	62,7
Iloperidone	168	5,6	-	-	216	6,3	-	-	7,1	25	36	-	-	-	> 1 000	> 1 000	473

L'affinité est d'autant plus forte que la valeur du Ki est faible. M : muscariniques ; H : histaminergiques ; [x ; x] : moyenne de plusieurs valeurs ; [x ou x] : uniquement deux études ; - : pas de données.

par contre, elle exerce une action puissante sur les récepteurs D4. Le rôle des récepteurs D1 dans le profil d'action atypique de la clozapine a été souligné. Cette action sur les récepteurs D1 et D4, associée à des effets sur les récepteurs sérotoninergiques (de type 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub> et 5-HT<sub>7</sub>), ainsi qu'à des effets sur les récepteurs à l'acétylcholine (muscariniques), à l'histamine, à l'adrénaline (alpha 1 et 2) et à la noradrénaline (ceux-ci n'ayant néanmoins pas de rôle antipsychotique), pourraient expliquer l'efficacité de ce produit. La rispéridone et l'olanzapine ont une action D4 associée à d'autres actions, dont celle sur les récepteurs D2. L'affinité pour le récepteur D4 de l'olanzapine serait, selon certains auteurs, 2 à 4 fois plus importante que celle pour le récepteur D2. Son affinité pour le récepteur D1 est également importante. Enfin l'influence de l'olanzapine et de la clozapine serait plus importante sur la voie mésolimbique que nigro-striée. Il est au total possible que l'occupation conjuguée de plusieurs types de récepteurs à la dopamine joue un rôle dans le mécanisme d'action antipsychotique des antipsychotiques. Il faut cependant noter que l'halopéridol, la fluphénazine, le pimozide, le dropéridol, et la loxapine ont une bonne affinité pour les récepteurs D4 ; celle-ci est même supérieure à celle de la clozapine, ce qui pourrait signifier que la spécificité des antipsychotiques atypiques ne repose pas sur leur activité antagoniste D4.

Le faible taux d'occupation des récepteurs D2 lors d'un traitement par la clozapine ou la brièveté de l'occupation de ceux-ci par la quétiapine ont conduit certains auteurs comme Kapur et Seeman (2011) à penser que des molécules dont l'affinité pour les récepteurs D2 est modeste ou des substances ayant une bonne affinité mais dont l'élimination est rapide pourraient néanmoins présenter une bonne efficacité antipsychotique, au prix d'une meilleure tolérance, en particulier neurologique.

On accorde ainsi une plus grande importance aux caractéristiques pharmacocinétiques de la liaison de l'antipsychotique aux récepteurs dopaminergiques car les antipsychotiques atypiques se caractérisent par une dissociation rapide du récepteur. Ils n'entraînent en effet pas de blocage prolongé et important de ces récepteurs, à l'instar de ce qui est observé avec les antipsychotiques classiques, dont l'affinité est en général plus élevée et la constante de dissociation plus lente au niveau des récepteurs dopaminergiques centraux.

La rispéridone antagonise également les récepteurs alpha 1 et 2-adrénériques et histaminiques H1 mais n'a par contre pas d'interaction significative avec les récepteurs muscariniques. L'olanzapine a une affinité importante pour les récepteurs muscariniques, histaminergiques et 5-HT<sub>2C</sub>. La ziprasidone a également une bonne affinité pour les récepteurs 5HT<sub>1A</sub>, 1D, 2A, 2C, histaminiques H1 et alpha1 adrénériques. Elle inhiberait également la recapture de sérotonine et de noradrénaline. La quétiapine a une affinité très modérée pour les récepteurs dopaminergiques D1 D2, sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub> et 1a, les récepteurs histaminergiques et surtout alpha adrénériques 1 et 2. Elle

a un effet préférentiel sur la voie mésolimbique. L'occupation des récepteurs D2 est plus faible (45 %) et plus brève qu'avec les autres antipsychotiques. L'asénapine est un antagoniste D2 et 5-HT<sub>2A</sub>. Il a également une forte affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>, alpha 2b, 5-HT<sub>7</sub> et ne présente pas d'activité anticholinergique ni antihistaminique marquée. Il est uniquement autorisé en Europe pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte, mais il est autorisé par la FDA dans la schizophrénie.

La lurasidone a été autorisée en Europe par l'EMA. Elle présente une forte affinité et un effet antagoniste pour les récepteurs D2, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, adrénergique alpha 2c et agoniste partiel pour 5-HT<sub>1A</sub>. Elle ne paraît pas interagir avec les récepteurs histaminergiques H1 et muscariniques (Ishibashi *et al.*, 2010).

## Affinité des antipsychotiques pour les autres types de récepteurs

L'affinité des antipsychotiques pour différents récepteurs détermine leur profil d'effets secondaires.

### Effets sur les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine

Ces effets caractérisent aussi bien certains antipsychotiques de première génération que des médicaments de seconde génération. L'action sur les récepteurs muscariniques est de nature inhibitrice. Ils concernent à la fois les récepteurs périphériques, avec production d'effets atropiniques tels qu'une sécheresse de la bouche, une constipation, des troubles de l'accommodation, une rétention urinaire ; et les récepteurs centraux, avec pour conséquences des troubles de l'attention (à l'origine d'une amnésie antérograde), voire une sédation. Par ailleurs les effets anticholinergiques s'opposent à l'action antagoniste D2 au niveau de la voie nigro-striée. Cela explique que les phénothiazines aliphatiques, telles que la lévomépromazine, utilisées en tant qu'antipsychotiques sédatifs, n'entraînent pas d'effet extrapyramidal et ne nécessitent pas le recours à des correcteurs anticholinergiques. La forte activité anticholinergique de la clozapine ou de la chlorpromazine contribue à la meilleure tolérance neurologique de ces molécules.

### Effet sur les récepteurs $\alpha 1$ adrénergiques

Cet effet est à l'origine d'effets secondaires tels qu'une baisse de la tension artérielle et une sédation, ou encore d'effets secondaires sexuels (troubles de l'érection ou de l'éjaculation).

### Effet sur les récepteurs à l'histamine

Les effets antihistaminiques peuvent entraîner une augmentation de l'appétit à l'origine d'une prise de poids ou encore une baisse de la vigilance. Cette dernière

est parfois recherchée en tant que telle, en particulier lors des épisodes psychotiques aigus qui se caractérisent fréquemment par la présence d'une agitation.

## Étude du taux d'occupation des récepteurs (tableau 4.2)

Les études *in vivo* du taux d'occupation des récepteurs de type D2 ont montré que la majorité des antipsychotiques classiques induisaient un taux d'occupation des récepteurs de type D2 striataux de 65 à 80 %. Ce taux est directement corrélé au taux plasmatique de l'antipsychotique mais il ne reflète pas nécessairement l'efficacité clinique du produit. L'étude du taux d'occupation des récepteurs D2 est importante puisque, comme nous l'avons vu plus haut, des symptômes extrapyramidaux apparaissent lorsqu'il dépasse 80 %. Cependant, pour des taux comparables d'occupation des récepteurs D2, les effets secondaires pourraient varier selon le sexe et le niveau d'activité dopaminergique (l'hyperprolactinémie est plus fréquente chez la femme à taux d'occupation des D2 similaire). Les études, qui ont déterminé les concentrations plasmatiques en rapport avec les taux d'occupation des récepteurs, donnent des indications sur les posologies à ne pas dépasser pour prévenir l'apparition de ces effets indésirables. Certains auteurs ont proposé d'utiliser de façon plus large les concentrations plasmatiques comme le reflet des taux d'occupation des récepteurs (Dahl, 1986). Ceci permettrait de disposer de marqueurs objectifs pour déterminer les modalités d'utilisation des antipsychotiques, alors que les prescriptions sont habituellement uniquement fondées sur le jugement clinique. Toutefois, peu d'études ont été effectuées dans ce domaine et, si elles peuvent nous permettre dans certains cas d'éviter les effets extrapyramidaux, elles sont de peu d'utilité pour déterminer les doses ayant une efficacité sur les symptômes, étant donnée la grande variabilité observée dans ce domaine.

La rispéridone à la posologie de 5 mg/jour, et l'olanzapine à la posologie de 20 mg/jour, ont des taux d'occupation des D2 proches de 80 %. Les APG prescrits à faibles doses ont des taux d'occupation comparables (l'halopéridol à la dose de 4 mg/jour et la chlorpromazine à 100 mg/jour). À ces doses, l'occupation des récepteurs D1 varie entre 0 et 45 %. Par contre la clozapine conserve, même à des doses atteignant 900 mg par jour, un taux d'occupation des D2 inférieur à celui de ces différents médicaments (Kapur *et al.*, 1999). Cependant, le taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques est en règle générale mesuré dans le système nigro-strié alors que l'activité antipsychotique est plutôt corrélée à l'action des antipsychotiques sur le système mésolimbique et/ou mésocortical. En outre, le taux d'occupation des récepteurs D2 ne diffère pas significativement chez les patients résistants au traitement. Il faut donc relativiser l'importance de l'antagonisme des seuls récepteurs D2 dans l'efficacité antipsychotique des antipsychotiques.



**Tableau 4.2.** Caractéristiques pharmacocinétiques et taux d'occupation des récepteurs D2 des antipsychotiques.

	Délai d'obtention du taux sérique maximum pour une administration orale	Posologie quotidienne (mg)	Biodisponibilité (%)	Demi-vie (h)	État d'équilibre	Liaison Pi ( %)	Taux d'occupation des récepteurs D2 aux doses utilisées ( %)
Benzamides							
Amisulpride	1-4 h	100-1100	48	18	2-3 jours	17	14-85
Tiapride	1 h	200-800	75	3	-	-	-
	(IM : 30 min)		(95 % si repas)				
Dibenzodiazépines et Dibenzo-oxazépines							
Clozapine	½ h-4 h	125-600	24-50	6-33	7-10 jours	90-95	20-67
Olanzapine	5-8 h	5-20	60	20-70	-	93	60-80
	(IM : 30 min)						
Loxapine	1-4 h	75-600	-	8	-	-	-
	(IM : 1 h)						
Quétiapine	1-2 h	50-80	70	7	2-3 jours	83	< 30 (à 12 h)
							45-60 (à 2 h)



	Délai d'obtention du taux sérique maximum pour une administration orale	Posologie quotidienne (mg)	Biodisponibilité (%)	Demi-vie (h)	État d'équilibre	Liaison Pi ( %)	Taux d'occupation des récepteurs D2 aux doses utilisées ( %)
<b><i>Benzisoxazoles</i></b>							
Rispéridone	1 h	3-6	70	4	1 jour	90	60-80
				(24 h pour métabolite actif)	4-5 jours	77	
Ilopéridone	2-4 h	12-24	96	18-33	3-4 jours	93	-
<b><i>Imidazolidinedione</i></b>							
Sertindole	7-10 h	4-20	75	80-100	-	99	6 à 70
<b><i>Benzothiazolylpipérazines</i></b>							
Ziprasidone	4 à 5 h	20-160	60	4-10	1-3 jours	99	45-75
	(IM : 30 min)						
<b><i>Quinolinones</i></b>							
Aripiprazole	3 h	15-30	87	75	14 jours	> 99	-
<b><i>Isoindolones</i></b>							
Lurasidone	1-3 h	37-148	9-19	12-37	7 jours	> 99	-
	0,5-1,5 h si repas						
<b><i>Dibenzo-oxépino pyrrole</i></b>							
Asénapine	0,5-1,5 h	10-20	35	24	3 jours	95	-
			(2 % si avalé)				

Pi : protéine ; IM : intramusculaire ; h : heure.

Sources : [Dahl, 1986](#) ; [Kapur et al., 1999](#) ; [Patteet et al., 2012](#).

## Pharmacocinétique

La résorption gastro-intestinale des antipsychotiques est extrêmement variable d'un individu à l'autre. En outre, les antipsychotiques subissent un effet de premier passage hépatique important et très variable lorsqu'ils sont administrés par voie orale, diminuant ainsi la quantité d'antipsychotique disponible. Leur volume de distribution est élevé du fait de leur importante lipophilie.

### Pic plasmatique et biodisponibilité

Le délai d'apparition du pic plasmatique dépend avant tout de la voie d'administration (pour revue, Labaune, 2001). Les formes injectables (intramusculaires) sont adaptées aux interventions urgentes car elles se caractérisent par un pic précoce et une vitesse de résorption rapide, alors que les formes orales entraînent une résorption intestinale dont l'importance est proportionnelle à la liposolubilité de la substance considérée et ont un pic généralement plus tardif et moins élevé.

Administrés sous forme intramusculaire, les antipsychotiques d'action immédiate bénéficient d'une biodisponibilité supérieure à 90 %, alors que leur concentration plasmatique maximale est atteinte en 20 à 30 minutes (sauf la loxapine, dont le pic n'est atteint qu'après 1 heure). Les formes d'action retardée sont également injectées par voie intramusculaire sous la forme de substances n'ayant pas d'effet pharmacologique immédiat. La biodisponibilité de ces substances est importante, les concentrations maximales sont atteintes en plusieurs jours, ce qui autorise des administrations espacées (tableau 4.3).

Examinons maintenant les données en rapport avec une administration orale. Les caractéristiques de chaque substance figurent dans les tableaux 4.1, 4.3 et 44 (pour revue Thibaut, 2003).

Les phénothiazines sont absorbées rapidement du fait de leur liposolubilité, le pic plasmatique étant atteint en moyenne en 2 à 3 heures. Leur biodisponibilité est inférieure à 60-70 % et, de plus, éminemment variable d'un sujet à l'autre, du fait d'un effet de premier passage hépatique. De ce fait, les posologies utilisées doivent être adaptées à chaque patient. De plus, des facteurs alimentaires peuvent diminuer l'absorption de ces médicaments. En effet, les jus de fruits, le lait, le thé et le café peuvent entraîner la formation d'un précipité insoluble en milieu acide. Les produits laitiers entraînent également une diminution de résorption des phénothiazines par un autre mécanisme : l'alcalinisation qu'ils produisent diminue en elle-même la résorption de produits acides tels que ces médicaments (Senon *et al.*, 1995).

Les butyrophénones sont, elles aussi, lipophiles. Elles sont soumises à un effet de premier passage hépatique important. Leur biodisponibilité est supérieure à 50 % et leur pic plasmatique est atteint après quelques heures (moins d'une heure par voie intramusculaire). Elles sont soumises, comme les phénothiazines, à l'effet alcalinisant des produits laitiers.

**Tableau 4.3. Principales caractéristiques pharmacocinétiques des antipsychotiques d'action prolongée.**

Noms des substances (DCI/ princeps)	Voie d'adminis- tration	Délai d'obtention du taux sérique maxi- mum (prise unique)	Demi-vie	Dose injectée (mg)	Délai séparant 2 prises
Penfluridol	Orale	4-8 h	4-10 jours	20-60	7 jours
Semap®					
Énanthate de fluphénazine	IM	48 h	87 h	25-150	2-3 semaines
Moditen®					
Décanoate de fluphénazine	IM	48 h	7-10 jours	25-150	3-4 semaines
Modécate®					
Énanthate de perphénazine	IM	12 h-5 jours		50-300	2-4 semaines
Trilifan Retard®					
Décanoate de flupentixol	IM	11-17 jours		20-300	2-3 semaines
Fluanxol LP®				(< 80 : antidéficitaire)	
Acétate de zuclopenthixol	IM	36 h		50-150	2-3 jours
Clopixol ASP®					
Décanoate de zuclopenthixol	IM	1 semaine	19 jours	100-400	2-4 semaines
Clopixol AP®					
Palmitate de pipotiazine	IM	5-11 jours		25-200	4 semaines
Piportil L4®					
Décanoate d'halopéridol	IM	1-2 jours	3 semaines	50-300	3-4 semaines
Haldol decanoas®					



▷	Noms des substances (DCI/ princeps)	Voie d'adminis- tration	Délai d'obtention du taux sérique maxi- mum (prise unique)	Demi-vie	Dose injectée (mg)	Délai séparant 2 prises
	Rispéridone	IM	4-6 semaines		25-75	2 semaines
	Risperdal Consta®					
	Palipéridone	IM	13 jours	25-49 jours	150	J1
	Xeplion®				100	J8
					75	4 semaines
	Olanzapine	IM	2-6 jours	30 jours	150-400	2-4 semaines
	Zypadhera®					
	Surveillance médicale au moins 3 h après chaque injection					
	Aripiprazole	IM	5-7 jours	30-46 jours	300-400	4 semaines
	Abilify Maintena®					

IM : intramusculaire ; h : heure.

Les thioxanthènes ont une biodisponibilité d'environ 50 %. Cette valeur s'explique non par un effet de premier passage, qui est faible pour ces composés, mais par une faible absorption entérale. Le pic plasmatique est atteint en quelques heures.

Les benzamides ont une biodisponibilité variable d'un composé à l'autre et un pic plasmatique compris entre 1 et 4 heures. Les repas riches en sucres peuvent réduire leur biodisponibilité. Le tiapride est une exception puisque sa biodisponibilité est augmentée de 20 %, et son pic plasmatique est augmenté de 40 % en cas de prise précédant immédiatement un repas. Leur clairance rénale est réduite en cas d'insuffisance rénale.

Les dibenzodiazépines et dérivés ont une biodisponibilité moyenne d'environ 50 à 60 %. Du fait d'un fort effet de premier passage hépatique, il existe une importante variabilité inter-individuelle. Leur pic plasmatique est atteint en quelques heures. Le sexe, l'âge, peuvent s'accompagner d'une augmentation des taux plasmatiques de clozapine ou d'olanzapine. Il est recommandé de prendre la quétiapine au moins une heure avant un repas, du fait d'une augmentation importante de la C<sub>max</sub> après un repas riche en graisses.

Les benzisoxazoles sont absorbées rapidement (en 1 à 2 heures), mais la biodisponibilité de la rispéridone ne dépasse pas 70 % en raison d'un effet de premier passage hépatique. La lurasidone doit être prise pendant le repas, ce qui a pour effet de multiplier la C<sub>max</sub> et l'ASC moyennes par 2 à 3 et par 1,5 à 2, respectivement.

La biodisponibilité de l'asénapine est de 35 % ; elle tombe à 2 % si le comprimé sublingual est avalé. Il est conseillé de ne rien boire pendant les 10 minutes qui suivent la prise du médicament. La biodisponibilité de la ziprasidone est de 60 %.

**Tableau 4.4** Principales caractéristiques pharmacocinétiques des antipsychotiques d'action immédiate de première génération.

Classes thérapeutiques et noms des substances (DCI)	Voie d'administration	Délai d'obtention du taux sérique maximum (prise unique)	Demi-vie (h)	Posologie quotidienne (mg/j)
<i>Phénothiazines aliphatiques</i>				
Chlorpromazine	Orale	2-4 h (orale)	15-30	25-600
	ou IM	15-30 min (IM)		< 150
Lévomépromazine	Orale	1-3 h (orale)	15-80	25-200
	ou IM	30-90 min (IM)		75-250
Cyamémazine	Orale			25-300
	ou IM			25-200



Classes thérapeutiques et noms des substances (DCI)	Voie d'admini- stration	Délai d'obtention du taux sérique maximum (prise unique)	Demi-vie	Posologie quotidienne (mg/j)
			(h)	
Phénothiazines pipéridinées				
Pipotiazine	Orale	1 h 30	7-12	5-30
	ou IM			10-20
Thioridazine	Orale	2-4 h	10-17	10-400
				Risque cardiaque > 300
Phénothiazines pipérazinées				
Fluphénazine	Orale	3 h	15	25-500
Butyrophénones et substances apparentées				
Halopéridol	Orale	2-6 h (orale)	12-38	1-20
	ou IM	30 min (IM)		5-20
Pimozide	Orale	8 h	53-55	1-10
				Risque cardiaque ( 4 mg antidéficitaire)
Thioxanthènes				
Flupentixol	Orale	3-8 h	24-35	15-200
Zuclopenthixol	Orale	4 h	20	20-100

IM : intramusculaire ; h : heure ; DCI : dénomination commune internationale.

## Demi-vie

Cette caractéristique conditionne, d'une part le nombre de prises quotidiennes, qui peut varier de une à trois en fonction des substances et, d'autre part, le délai nécessaire pour atteindre les concentrations à l'équilibre (en règle générale 4 à 5 demi-vies). Les valeurs des demi-vies des principaux antipsychotiques figurent dans les [tableaux 4.2 et 4.4](#). La demi-vie d'élimination varie considérablement selon les molécules.

Les produits dont la demi-vie est longue autorisent des prises uniques (zuclopenthixol, halopéridol, pimozide, rispéridone et olanzapine). Par ailleurs, des métabolites de la chlorpromazine (mais également d'autres antipsychotiques) ont été retrouvés dans les urines deux ans après l'interruption du traitement. Le caractère lipophile de ces substances pourrait en effet conduire à leur stockage par les cellules adipeuses de l'organisme.

## Métabolisme

La plupart des antipsychotiques sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450 (tableau 4.5, Cruz *et al.*, 2011 ; Patteet *et al.*, 2012 ; Sheehan *et al.*, 2010 ; Spina et de Leon, 2007 ; Trevor *et al.*, 2003). Le cytochrome P450 (CYP450) est le nom général donné à une famille d'isoenzymes permettant l'oxydation du substrat, et présentant une affinité plus ou moins spécifique pour certains sous-groupes de médicaments. Les isoenzymes 1A2, 3A4 et surtout 2D6 sont plus particulièrement impliquées dans le métabolisme des antipsychotiques et dans certaines interactions médicamenteuses, car ils interviennent également dans le métabolisme de nombreux inhibiteurs de recapture de la sérotonine et dans celui d'antiarythmiques et de bêtabloquants. Certaines iso-enzymes du CYP450 sont sujettes à un polymorphisme génétique. Ainsi pour le CYP450-2D6 il existe 5 à 10 % de caucasiens métaboliseurs lents et quelques sujets déficients en cet enzyme. Le dépistage de ces sujets est possible. L'activité des cytochromes dépend également du sexe et de l'alimentation. Ces facteurs sont responsables de l'existence d'une variabilité inter-individuelle du métabolisme des antipsychotiques entraînant une variabilité des effets thérapeutiques, des effets indésirables et des interactions médicamenteuses.

Parmi les facteurs alimentaires exerçant une action sur le métabolisme des antipsychotiques, on retiendra l'effet inhibiteur du jus de pamplemousse sur deux iso-enzymes (1A2 et 3A4) responsables d'une augmentation des taux de clozapine, de quétiapine ou d'olanzapine. Le tabac induit l'activité du cytochrome P450 1A2, entraînant une dégradation plus importante des antipsychotiques métabolisés par cette iso-enzyme, de l'olanzapine, de l'asénapine et de la clozapine. Il est donc nécessaire d'employer des doses plus importantes de ces médicaments chez les fumeurs. *A contrario*, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine comme la paroxétine ou la fluoxétine et certains antipsychotiques (lévomépromazine, chlorpromazine, et halopéridol) inhibent l'iso-enzyme 2D6, ce qui a pour conséquence une augmentation des taux sanguins de nombreux antipsychotiques s'ils leur sont associés (Stahl, 2000) notamment la rispéridone, l'aripiprazole, l'ilopéridone et la chlorpromazine. Le CYP 450 3A4 est inhibé par de nombreuses molécules (inhibiteur des protéases, antifongiques imidazolés et certains macrolides en particulier) et au contraire, peut être induit par la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, par exemple.

Les métabolites des phénothiazines sont actifs, quoique de façon inférieure aux molécules mères. Le métabolite principal de l'halopéridol est l'hydroxyhalopéridol, dont les effets cliniques sont inférieurs à ceux de la molécule initiale. Les métabolites des thioxanthènes sont peu actifs. Les benzamides sont peu métabolisées (leurs métabolites étant inactifs) et principalement éliminées par voie urinaire. Les métabolites des dibenzodiazépines (clozapine, olanzapine et quétiapine) ont une incidence thérapeutique plus faible. Les



**Tableau 4.5. Métabolisation des principaux antipsychotiques.**

Molécules	Métabolisation	Commentaires
Amisulpride	très peu métabolisée (4 %)	Inhibition compétitive au niveau rénal avec Lithium ou clozapine, adaptation de posologie requise
Aripiprazole	2D6 !, 3A4 !	Métabolite actif : déhydroaripiprazole représente 40 % du médicament circulant à l'état d'équilibre. 20 % retrouvée non métabolisée
Asénapine	1A2, UGT1A4, 3A4, 2D6,	Comprimés sublinguaux ; boire de l'eau dans les 5 min après administration diminue l'exposition
Brexpiprazole (en phase III)	2D6, 3A4	
Chlorpromazine	2D6, 1A2, 3A4	
Clozapine	1A2 !, 3A4, 2C19, 2D6	2,5 % retrouvée non métabolisée. 2 métabolites actifs : Norclozapine (50-90 %) et Clozapine-n-oxyde (10-35 %)
Flupentixol	2D6	
Halopéridol	3A4 !, 2D6	Un métabolite faiblement actif
Ilopéridone	3A4 !, 2D6, 1A2, 2E1	1 % retrouvé non métabolisé. Métabolite actif via 3A4 uniquement, le P88. Par CYP2D6, le métabolite P95 ne passe pas la BHE, mais activité sur les récepteurs serotoninergiques, alpha 1 et 2, responsable des effets secondaires.
Lurasidone	3A4	Voie du 3A4 uniquement, 2 métabolites actifs ID-14283 et ID-14326 représentant respectivement 4,1 % et 0,4 % des composants sériques. Doit être pris avec un repas.
Olanzapine	UGT1A4, 1A2 !, 2D6,	9 % de la dose retrouvée non métabolisée. Voie de la glucuronisation par UGT est la plus importante (44 % : 10-N-glucuronidation). Sinon N-dealkylation par cyp 1A2 qui forme un métabolite actif (30 %), le N-desmethylolanzapine. Attention aux fumeurs (½ vie d'élimination diminuée de 20 %) et aux inducteurs UGT (oméprazole, rifampicine etc.)
Palipéridone ou 9-OH rispéridone	3A4, 2D6	60 % retrouvée inchangée dans les urines. Peu d'impact des inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques.





Molécules	Métabolisation	Commentaires
Pimozide	3A4, 2D6	
Pimozide	3A4, 2D6	
Quétiapine	3A4 !, 2D6 !	Moins de 1 % retrouvée inchangée. Voie 3A4 très majoritaire, produit le N-desalkyl-quétiapine moins actif que la quétiapine. Le 2D6 produit également 2 métabolites actifs mais leurs concentrations plasmatiques sont trop faibles pour les considérer.
Risperidone	2D6 !, 3A4	94 % de métabolisation chez les métaboliseurs rapides, 56 % chez métaboliseurs lents. Voie 2D6 majoritaire qui conduit au 9-OH-risperidone, actif. Risperidone est également un inhibiteur puissant du CYP2D6. La voie métabolique par le CYP3A4 peut également donner le 9-OH-risperidone mais dans de faibles proportions. La glycoprotéine P transporterait plus efficacement la 9-OH-risperidone que la risperidone ce qui pourrait influencer sa pénétration dans le SNC. Les inducteurs 3A4 et PgP communs (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine etc.) pourraient influencer la biodisponibilité de la risperidone et de la palipéridone.
Sertindole	2D6, 3A4	Pas de métabolite actif
Ziprasidone	aldehyde oxidase, 3A4	Moins de 5 % retrouvée non métabolisée. Les interactions avec inducteurs ou inhibiteurs cyp3A4 présentent un faible risque car ne représente pas la voie principale.
Zuclopentixol	2D6, 3A4	Pas de métabolite actif

**En gras : voie métabolique majeure, sinon voie mineure ; ! : voie conduisant à un métabolite actif ;** UGT : uridine glucuronosyltransférase ; PgP : glycoprotéine P. Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance, Hôpitaux universitaires de Genève ; Martin et al., 2011 ; Patteet et al., 2012 ; Sheehan et al., 2010 ; Spina et de Leon, 2007 ; Trevor et al., 2003.

benzisoxazoles (rispéridone et ilopéridone) sont éliminées par voie urinaire et produisent des métabolites actifs. La 9-OH-rispéridone ou palipéridone, métabolite de la rispéridone commercialisé sous le nom de Xeplion®, possède des propriétés pharmacologiques proches de celles de la rispéridone. Au total l'activité enzymatique du CYP 2D6 n'a que peu de conséquences cliniques sur les patients traités par benzisoxazoles. La lurasidone est exclusivement métabolisée par le CYP 3A4, ce qui contre-indique la coprescription de médicaments inducteurs ou inhibiteurs puissants de ce cytochrome. La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par lurasidone. L'asénapine est métabolisée par glucuronidation directe et par oxydation via le CYP 1A2. Son métabolisme peut donc être influencé par les inhibiteurs puissants du CYP 1A2 tels que la fluvoxamine et les fluoroquinolones (norfloxacine, ciprofloxacine).

## Liaison aux protéines plasmatiques

Le degré de liaison est très variable selon les molécules mais, en général, plutôt élevé. Cependant, les dosages plasmatiques des antipsychotiques ne permettent pas de distinguer la fraction libre, seule active, et la fraction liée.

## Détermination des taux plasmatiques des antipsychotiques

Différentes techniques chromatographiques (en général en phase liquide à haute pression ou HPLC) ou radio-immunologiques peuvent être utilisées.

Une méthode de dosage par radiorécepteurs a été développée, sur la base de l'existence d'une corrélation entre la dose d'antipsychotiques cliniquement efficace et la liaison de l'antipsychotique à du matériel biologique riche en récepteurs D2. On mesure alors le déplacement d'un radioligand en présence de l'antipsychotique dans un extrait de noyau caudé de rat (une unité antipsychotique = 1 ng/ml d'halopéridol). Cependant, cette méthode, quoique séduisante, ne prend pas suffisamment en compte la « puissance » de l'antipsychotique (celle-ci peut en effet différer notablement *in vivo* et *in vitro*), et la répartition plasma/cerveau de l'antipsychotique. Les relations taux plasmatique/efficacité clinique n'ont été étudiées que pour quelques antipsychotiques. Ces mesures peuvent être utilisées lors de la présence d'effets indésirables difficilement compréhensibles.

Les dosages sanguins des antipsychotiques sont peu utilisés en pratique courante car les valeurs seuils sont souvent très éloignées d'un sujet à l'autre (30-350 ng/ml pour la chlorpromazine, 10-100 ng/ml pour l'halopéridol). La présence de métabolites actifs n'est pas prise en compte dans la détermination du taux plasmatique de l'antipsychotique. Dans la littérature, il semble exister une relation curvilinéaire en U inversé entre le taux plasmatique et l'efficacité clinique de certains antipsychotiques (halopéridol, fluphénazine...).

En ce qui concerne la clozapine, un taux plasmatique d'au moins 350 ng/ml est optimal pour l'obtention d'une efficacité dans les schizophrénies résistantes.

## Équivalence de doses forme orale/forme à action prolongée

Lors du passage de la forme orale à la forme retard, une diminution de 30 à 50 % de la dose quotidienne est requise. Pour la fluphénazine, la variabilité est très importante et l'équivalence peut être par exemple de 10 à 25 mg/jour pour la forme orale à 1 mg/jour pour la forme retard.

## Références

- Arakawa R, Okumura M, Ito H, Takano A, Takahashi H, Takano H, et al. Positron emission tomography measurement of dopamine D2 receptor occupancy in the pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *J Clin Psychiatry* 2010;71(9):1131-7.
- Barnes TRE. Antipsychotic drugs and their side-effects. Londres: Academic Press; 1993.
- Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological reviews* 2011;63:182-217.
- Benyaya J. Description des médicaments. In: Olié JP, Daléry J, Azorin JM, editors. « Médicaments antipsychotiques : évolution ou révolution ? ». Paris: Acanthe Édition; 2001. p. 663-723.
- Bonnet-Brilhault F, Thibaut F, Petit N. Données biologiques de la schizophrénie. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Psychiatrie* 2001; 37-285-A17.
- Cabungcal JH, Steullet P, Kraftsik R, Cuenod M, Do KQ. Early-life insults impair parvalbumin interneurons via oxidative stress: reversal by N-acetylcysteine. *Biol Psychiatry* 2013;73(6):574-82.
- Carlson NR. *Physiology of Behavior*. 7<sup>th</sup> Ed London: Allyn and Bacon Publisher; 2001.
- Carlsson A, Lindqvist A. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1963;20:140-4.
- Carmeli C, Knyazeva MG, Cuénod M, Do KQ. Glutathione precursor N-acetyl-cysteine modulates EEG synchronization in schizophrenia patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2012;7(2). e29341.
- Connell P. Amphetamine psychosis. London: Oxford University Press; 1958.
- Costentin J, Petit N, Dollfus S. Les neuroleptiques : de la neurobiologie des transmissions dopaminergiques à la thérapeutique. Paris: Ellipses Édition; 1987.
- Croxson PL, Kyriazis DA, Baxter MG. Cholinergic modulation of a specific memory function of prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 2011;14(12):1510-2.
- Cruz MP.L, Lurasidone HCl (Latuda), an Oral, Once-Daily Atypical Antipsychotic Agent for the Treatment of Patients with Schizophrenia. *P&T* 2011;36(8):489-92.
- Dahl SG. Plasma level monitoring of antipsychotic drugs: clinical utility. *Clin Pharmacokin* 1986;11:36-61.
- Glantz LA, Lewis DA. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(1):65-73.

- Goff DC, Henderson DC. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992;149:1189-94.
- Graham SM, Howgate D, Anderson W, Howes C, Heliotis M, Mantalaris A, Tsiridis E, et al. Risk of osteoporosis and fracture incidence in patients on antipsychotic medication. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10(4):575-602.
- Houy E, Thibaut F. Onde P50 dans la schizophrénie. *EMC Psychiatrie*. 2007; 37-285-A-14.
- Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, Tagashira R, Matsumoto K, et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT<sub>7</sub>) and 5-HT<sub>1A</sub>. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;334(1):171-81.
- Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience : a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160:13-23.
- Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics ? : A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158(3):360-9.
- Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, rispéridone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156:286-93.
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(3):199-214.
- Labaune J-P. Pharmacocinétique. In: Olié JP, Daléry J, Azorin JM, editors. « Médicaments antipsychotiques : évolution ou révolution ? ». Paris: Acanthe Édition; 2001. p. 171-89.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, Van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA (PNAS)* 1996;93:9235-40.
- Maloteaux J-M, Peuskens J. Schizophrénie et autres troubles psychotiques. In "Manuel de Psychopharmacothérapie", M., Dierick, M., Ansseau, H., D'Haenen, J., Peuskens, P., Linkowski Academia Press, Gent, Belgique, 2003., 57-169.
- Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004;65(12):1607-18.
- Naidoo U, Goff DC, Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;Suppl 2:97-108.
- Nyberg S, Nilsson U, Okubo Y, Halldin C, Farde L. Implications of brain imaging for the management of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13(S3):15-20.
- Owen F, Cross AJ, Crow TJ, Longden A, Poulter M, Riley GJ. Increased dopamine-receptor sensitivity in schizophrenia. *Lancet* 1978;29:223-6.
- Patkar AA, Gopalakrishnan R, Lundy A. Relationship between tobacco smoking and positive and negative symptoms in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2002;190:604-10.
- Patteet L, Morrens M, Maudens KE, Niemegeers P, Sabbe B, Neels H. Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics. *Ther Drug Monit* 2012;34(6):629-51.
- Ripoll N, Bronnec M, Bourin M. Nicotinic receptors and schizophrenia. *Current Medical Research and Opinion* 2004;20:1057-74.

- Roques B. Données sur la structure et l'activité des principales classes d'antipsychotiques. In: « Médicaments antipsychotiques : évolution ou révolution ? », Olié JP, Daléry J, Azorin JM, editors. Paris: Acanthe Édition; 2001. p. 123-35.
- Rosenberg D, Artoul S, Segal AC, Kolodney G, Radzishewsky I, Dikopoltsev E, et al. Neuronal D-serine and glycine release via the Asc-1 transporter regulates NMDA receptor-dependent synaptic activity. *J Neurosci* 2013;33(8):3533-44.
- Seeman P, Lee T, Cha-Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 1976;261:717-9.
- Senon JL. Thérapeutique psychiatrique. Paris: Hermann; 1997.
- Sheehan J, Sliwa JK, Amatniek JC, Grinspan A, Canuso CM. Atypical Antipsychotic Metabolism and Excretion. *Curr Drug Metab* 2010;11(6):516-25.
- Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100(1):4-22.
- Stahl SM. Essential Psychopharmacology. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- Stip E, Liddle PF, Soucy JP. Need for a framework to understand the mechanism of all antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000;61:387-8.
- Tamminga CA, Schaffer MH, Smith RC, Davis JM. Schizophrenic symptoms improve with apomorphine. *Science* 1978;200(4341):567-8.
- Thibaut F. Psychoses. In: « Guide du bon usage du médicament », sous la direction de G, Bouvenot G, et C, Caulin, editors. Médecine-Sciences. Paris: Flammarion Édition; 2003. p. 962-83.
- Thomas P. Les antipsychotiques. Paris: Lavoisier; 2014.
- Trevor I, Prior, Glen B, Baker. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci* 2003;28(2):99-112.
- Woodruff A, Yuste R. Of mice and men, and chandeliers. *PLoS Biol* 2008;6(9). e243.
- Yang Y, Paspalas CD, Jin LE, Picciotto MR, Arnsten AF, Wang M. Nicotinic  $\alpha 7$  receptors enhance NMDA cognitive circuits in dorsolateral prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(29):12078-83.
- Yokoi F, Gründer G, Biziere K, Massoud S, Doga AS, Dannals RF, et al. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): A study using positron emission tomography and [11C]raclopride. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27:248-59.

## 5 Effets thérapeutiques des antipsychotiques

Depuis leur introduction au début des années 1950 ([Delay et Deniker, 1957](#)), les troubles psychotiques de l'adulte représentent la principale indication des antipsychotiques. Dans cette indication, outre les états psychotiques aigus, le traitement des états psychotiques chroniques (schizophrénie, trouble délirant) constitue l'essentiel des prescriptions, du fait de l'efficacité de ces médicaments dans la prévention des rechutes. Ils ont considérablement amélioré le pronostic évolutif de la schizophrénie, et ce d'autant plus que le traitement est instauré précocement. Toutefois, même si la schizophrénie reste leur indication majeure, les antipsychotiques sont couramment utilisés dans d'autres situations cliniques. Une étude américaine sur l'utilisation des antipsychotiques de seconde génération (citée dans [Jeste et Dolder, 2004](#)) rapporte que ces médicaments sont prescrits hors du contexte de la schizophrénie dans 70 % des cas. Les principales indications concernent les troubles bipolaires, le trouble schizo-affectif, les troubles comportementaux associés à la démence et le trouble obsessionnel compulsif. Ces médicaments sont par ailleurs employés pour traiter les troubles comportementaux sévères associés aux psychoses de l'enfant. Certains antipsychotiques (en particulier phénothiaziniques) ont également été utilisés à titre anxiolytique sur de courtes durées. D'autres, comme le tiapride (qui est officiellement indiqué dans le syndrome de Gilles de la Tourette ou encore pour traiter certains syndromes douloureux ou choréiques), ont été employés lors du sevrage alcoolique. Enfin, l'halopéridol a été utilisé dans le traitement des vomissements provoqués par les traitements antimétoprokinétiques.

Les effets thérapeutiques des antipsychotiques ont été définis dès leurs premières années d'utilisation. Ils ne peuvent se réduire à une action univoque, ces médicaments agissant au contraire sur plusieurs fonctions distinctes. Par ailleurs, tous les antipsychotiques n'ont pas une action équivalente et un même médicament peut, en outre, exercer des effets différents en fonction de la posologie employée.

### À retenir

#### Effet sédatif des antipsychotiques

L'effet sédatif permet de réduire la tension nerveuse, l'anxiété et, plus généralement, une activité mentale excessive.

L'effet sédatif s'accompagne généralement d'une baisse de la vigilance du patient. C'est en résumé un effet apaisant et rapidement obtenu, qui est recherché en période de crise et que l'on tente le plus souvent de limiter par la suite.

## À retenir

### Effet incisif des antipsychotiques

L'effet incisif (ou antipsychotique) permet une diminution de la quantité et de la prégnance des productions délirantes et hallucinatoires des patients.

L'effet incisif est l'effet le plus spécifique des antipsychotiques. Il se manifeste plus tardivement que l'effet sédatif et il est fréquent qu'il faille attendre plusieurs semaines avant qu'il ne soit patent, la résolution d'un épisode psychotique aigu se comptant plutôt en semaines (et parfois en mois) qu'en jours et ceci en particulier lorsqu'il s'agit d'une rechute chez un patient souffrant de schizophrénie. De plus, cet effet ne se maintient dans les troubles chroniques que grâce à la poursuite du traitement. Le traitement des psychoses chroniques par les antipsychotiques se conçoit donc comme un traitement au long cours, dans la mesure où il s'agit plutôt d'un traitement préventif des rechutes que d'un traitement curatif au sens propre (Ayuso-Gutierrez et del Rio Vega, 1997).

Cette action incisive est parfois associée à un effet désinhibiteur, qui correspond globalement à une diminution du repli qui avait été causée par les idées délirantes du patient. Cet effet désinhibiteur doit être distingué de l'effet antidéfécitaire. Ce dernier ne s'exerce pas sur les symptômes négatifs secondaires au délire, mais sur les symptômes négatifs primaires de la maladie (Carpenter *et al.*, 1985).

À côté de ces effets thérapeutiques, chaque antipsychotique se caractérise par ses effets indésirables, qui sont conditionnés par son profil d'action propre sur différents récepteurs cérébraux (voir chapitre 4).

## Efficacité des antipsychotiques dans le traitement de la schizophrénie

### Antipsychotiques de première génération et antipsychotiques de seconde génération

#### Antipsychotiques de première génération

L'utilisation des APG dans cette indication s'est rapidement généralisée dès leur apparition et elle n'a pas attendu la démonstration de leur efficacité dans les années 1960. La cassure majeure dans l'évolution de la courbe des



hospitalisations pour troubles mentaux aux États-Unis entre 1900 et 1980, observée à partir de l'introduction de la réserpine et surtout de la chlorpromazine, en témoigne. Même si la commercialisation des antipsychotiques n'est pas le seul facteur ayant causé cette décroissance, sa contribution reste très importante. Une revue systématique des essais comparatifs de la chlorpromazine *versus* placebo montre la supériorité d'action de la chlorpromazine à court et à moyen terme (6 mois). Cependant, sa mauvaise tolérance a limité considérablement son utilisation (Thibaut *et al.*, 2001). L'appréciation initiale de l'efficacité des antipsychotiques est fondée sur des études comparant ceux-ci à un placebo ou à une substance sédatrice telle que le phénobarbital. Dans ces études, 75 % des patients recevant un antipsychotique classique contre 23 % des patients recevant du placebo, présentaient une rémission complète ou quasi complète après 6 semaines de traitement. Parmi les patients sous antipsychotiques, seuls 40 % avaient des symptômes modérés à sévères, alors que c'était le cas de 80 % des patients sous placebo. Seuls 8 % des patients traités avec des antipsychotiques s'étaient aggravés ou ne s'étaient pas améliorés, ce taux atteignant presque 50 % chez les patients sous placebo. À 6 mois, le pourcentage de rechutes rapporté pour une population de 3 600 patients souffrant de schizophrénie (35 études) était de 18 % dans le groupe traité contre 52 % dans le groupe placebo, le tiers des rechutes survenant dans les premiers mois suivant l'interruption du traitement (National Institute of Health Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group, 1963, Davis et Andriukaitis, 1986).

Ultérieurement, des études concernant les APG se sont intéressées au compromis efficacité/effets indésirables en rapport avec la posologie utilisée. Elles ont permis de mettre en évidence le fait que, dans le traitement d'un épisode psychotique aigu, l'utilisation de doses modérées (c'est-à-dire équivalentes à moins de 10 mg par jour d'halopéridol, soit des taux plasmatiques inférieurs à 18 ng/ml) était au moins aussi efficace que celle de posologies plus élevées (Coryell *et al.*, 1998). Ces doses modérées sont efficaces sur la dépression associée, alors que les doses plus élevées peuvent entraîner des troubles de l'humeur, des effets extrapyramidaux et aggraver un dysfonctionnement préfrontal.

Le fait de poursuivre la prescription des antipsychotiques au cours des phases de stabilisation et d'entretien est justifié par le taux de rechute observé lors des interruptions de traitement. En effet, en l'absence de cette prescription 60 à 70 % des patients rechutent dans l'année et 75 à 90 % dans les 2 ans, alors que sous traitement antipsychotique le risque de rechute à la phase de stabilité de la maladie est réduit à 30 % par an (Ayuso-Gutierrez et del Rio Vega, 1997 ; Lehman *et al.*, 2004). Parmi les patients traités avec des antipsychotiques pendant 2 à 3 ans et dont l'état clinique reste stable, 66 % rechutent dans l'année qui suit l'arrêt du traitement (Hogarty *et al.*, 1976). Des études en double aveugle ont également montré que 40 à 60 % des

patients rechutent s'ils ne sont pas traités durant l'année qui suit le premier épisode psychotique. Une revue systématique des études de suivi a ainsi mis en évidence que la poursuite du traitement antipsychotique pendant au moins 6 mois après un épisode psychotique aigu réduit de manière significative le taux de rechute et qu'un bénéfice semble persister si le traitement est poursuivi pendant 2 ans. Il n'y a pas de différence d'efficacité entre les traitements antipsychotiques habituellement prescrits (pour revue de ces essais : [Thibaut et al., 2001](#)). Les conséquences des rechutes sont variables et incluent une perte d'estime de soi, une altération des relations familiales et socioprofessionnelles, une augmentation du risque suicidaire, ainsi qu'un risque de survenue de comportements agressifs. L'importance et la durée de la rémission, de même que la réponse au traitement, semblent s'amenuiser lors de la survenue de rechutes successives ([Lieberman et al., 1996](#)).

Il est important de considérer l'efficacité mais également la bonne tolérance des APG chez les patients atteints de schizophrénie. Une revue systématique de la librairie Cochrane ([Leucht et al., 2012](#)), incluant 65 essais contrôlés randomisés atteste de l'amélioration de la qualité de vie des patients traités par antipsychotiques. L'étude CUTLASS (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study) réalisée au Royaume-Uni en 2006 avait pour but de comparer l'efficacité en situation réelle de traitement des APG à celle des ASG. Les patients étaient atteints de schizophrénie, de trouble schizo-affectif ou de trouble délirant, pour lesquels un changement d'antipsychotique était envisagé en raison d'une réponse clinique insuffisante ou d'une intolérance au produit. À 12 mois, il n'y a pas eu de différence entre ASG et APG sur les scores de qualité de vie de l'échelle QLS de Heinrichs. L'amélioration des symptômes de schizophrénie quantifiés par l'échelle PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) a été comparable entre APG et ASG ([Jones et al., 2006](#)). Ces résultats ont été confirmés par l'étude randomisée ouverte EUFEST (*European First Episode Schizophrenia Trial*) comparant l'efficacité de l'halopéridol (1-4 mg/j, dose relativement faible) à celles de l'amisulpride (200-800 mg/j), de l'olanzapine (5-20 mg/j), de la quétiapine (200-750 mg/j) et de la ziprasidone (40-160 mg/j) chez des patients ayant présenté un premier épisode de schizophrénie suivis pendant 12 mois. Dans cette étude, la réduction des symptômes mesurée par la PANSS était de l'ordre de 60 % et elle était similaire dans les 5 groupes ([Kahn et al., 2008](#)). Toutefois, la durée avant l'arrêt du traitement, quel qu'en soit le motif, était significativement plus courte avec l'halopéridol (0,5 mois contre 1,1 mois pour la ziprasidone et jusqu'à 6,3 mois pour l'olanzapine) et le taux d'arrêt de traitement atteignait 72 % pour l'halopéridol contre 33 % à 53 % dans les groupes respectivement traités par olanzapine et quétiapine ([Kahn et al., 2008](#)).

## Antipsychotiques de seconde génération

L'efficacité d'un antipsychotique de seconde génération peut être évaluée par comparaison avec celle d'un APG ou celle d'un autre ASG. Une revue

systématique a montré que l'olanzapine et la rispéridone sont au moins aussi efficaces que les antipsychotiques de première génération, mais qu'ils provoquent moins d'effets indésirables aux doses habituellement préconisées. La comparaison des ASG entre eux n'a pas permis de mettre en évidence de produits présentant une supériorité d'action par rapport aux autres (Thibaut *et al.*, 2001). La méta-analyse de Geddes *et al.* (2000) a regroupé 52 essais randomisés à court terme (comprenant au total 12 649 patients) comparant l'amisulpride, la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et le sertindole aux antipsychotiques de première génération (principalement l'halopéridol, mais aussi la chlorpromazine ou d'autres antipsychotiques tels que le flupentixol, la perphénazine ou le zuclopenthixol). Leur comparaison a été effectuée en termes de scores symptomatiques globaux, de sorties d'études (reflétant la tolérance) et d'effets indésirables (notamment extrapyramidaux). L'amélioration clinique et les sorties d'essai se sont révélées très hétérogènes d'une étude à l'autre, même lorsqu'il s'agissait de comparer les deux mêmes antipsychotiques. La méta-analyse de régression effectuée par ces auteurs a permis d'attribuer cette hétérogénéité aux posologies employées pour les antipsychotiques de première génération. Une posologie inférieure ou égale à 12 mg par jour d'halopéridol (ou équivalent) était associée à une efficacité et à une tolérance proches de celles procurées par l'utilisation des antipsychotiques de seconde génération, sauf en termes d'effets extrapyramidaux.

Une autre méta-analyse s'est attachée à comparer non seulement l'efficacité des antipsychotiques de première génération à celle des antipsychotiques de seconde génération, mais aussi celle des différents antipsychotiques de seconde génération entre eux (Davis *et al.*, 2003). Cette étude a inclus 142 études contrôlées (la majorité des études portait sur 6 semaines) : 124 essais cliniques randomisés (regroupant 18 272 patients) comparant des antipsychotiques de première génération à des antipsychotiques de seconde génération et 18 études (regroupant 2 748 patients) comparant entre eux des ASG. Les résultats obtenus montrent que certains ASG sont plus efficaces que les APG et que, d'autre part, le groupe des ASG n'est pas homogène. La différence d'efficacité en faveur des antipsychotiques de seconde génération a été mise en évidence par le calcul de la taille de l'effet concernant l'amélioration des scores obtenus à la PANSS ou à la BPRS (ou à défaut à la CGI) procurée par les antipsychotiques utilisés. La taille de l'effet correspond dans ce cas au score d'amélioration des ASG auquel est soustrait celui des APG divisés par leurs écarts-types mis en commun. Elle était de 0,49 pour la clozapine, 0,29 pour l'amisulpride, 0,25 pour la rispéridone et 0,21 pour l'olanzapine, chacune de ces valeurs étant significative. Pour les trois derniers produits, cela correspond à une amélioration d'environ 4 à 6 points au score de la PANSS ou 3 à 4 points à la BPRS. À titre de comparaison, dans les études comparant l'halopéridol au placebo la taille de l'effet était de 0,60 (soit 12 points de moins à la PANSS ou 8 de moins à la BPRS). En outre, la supériorité de l'efficacité (*versus* APG) de l'olanzapine et de la

rispéridone est surtout claire pour la symptomatologie positive, les résultats sont plus nuancés en ce qui concerne les symptômes négatifs primaires et les troubles cognitifs. Cette méta-analyse n'a mis en évidence aucune différence d'efficacité statistiquement significative entre les antipsychotiques de première génération et l'aripiprazole, la quétiapine, le sertindole et la ziprasidone. La comparaison de l'efficacité de la clozapine avec celle de l'olanzapine n'a pas montré de résultat significatif. La clozapine tendrait par contre à être plus efficace que la rispéridone dans les études utilisant les plus fortes doses de clozapine. Les 6 études comparant l'efficacité de l'olanzapine à celle de la rispéridone n'ont pas mis en évidence de différence significative. L'amisulpride aurait une efficacité équivalente à celle de la rispéridone, selon 2 études. Enfin, les comparaisons suivantes n'ont pas mis en évidence de résultat significatif : olanzapine *versus* amisulpride, rispéridone *versus* aripiprazole.

Rabinovitz *et al.* (2001) ont évalué sur une période de 2 ans le taux de réhospitalisation des patients après leur sortie de l'hôpital, selon les antipsychotiques utilisés (rispéridone chez 268 patients, olanzapine chez 313 d'entre eux et antipsychotiques classiques pour 458 patients). Le taux de réadmission était plus faible avec les deux antipsychotiques atypiques (environ 30 %) qu'avec les antipsychotiques classiques (environ 45 %).

Certains auteurs se sont intéressés au rapport coût/efficacité des APG et ASG. Une étude randomisée en double aveugle a comparé 309 patients traités pendant un an par olanzapine (5 à 20 mg par jour) ou par halopéridol (même fourchette posologique, mais association à de la benzotropine à titre prophylactique) (Rosenheck *et al.*, 2003). Les résultats de cette étude montrent une absence de différence statistique entre ces deux médicaments dans les domaines de l'observance, de l'efficacité sur les symptômes (positifs, négatifs ou totaux), de la tolérance neurologique (ce qui s'explique par l'utilisation systématique d'un correcteur chez les patients sous halopéridol) ou de la qualité de vie globale. À côté de cela, l'olanzapine est mieux tolérée en termes d'akathisie, de dyskinésies tardives (période de 1 an seulement), de performances motrices ou mnésiques. Par contre, l'olanzapine entraîne un coût de traitement supérieur et une prise de poids plus importante.

Le bénéfice des ASG en termes d'effets extrapyramidaux a été interprété comme la conséquence du fait que ces médicaments sont le plus souvent comparés à des APG de type incisif (*high-potency antipsychotics*). Pour pallier cette critique, certaines études ont comparé la tolérance neurologique des ASG à celle des APG de type sédatif (tels que la chlorpromazine, la thioridazine et la cyamémazine). Une méta-analyse des résultats de 31 de ces études (2 320 patients au total) montre que seule la clozapine est associée de manière franche à une moindre fréquence des effets extrapyramidaux et à une plus grande efficacité que cette catégorie de médicaments (Leucht *et al.*, 2003). Concernant ces effets, la différence avec l'olanzapine

était à la limite de la significativité. Il n'existait que des essais non concluants pour chacun des antipsychotiques suivants : amisulpride, quétiapine et rispéridone et aucune comparaison au sujet de la ziprasidone, du sertindole et de l'aripiprazole n'était recensée par cette étude, qui a également montré que l'utilisation des antipsychotiques sédatifs à des posologies inférieures à 600 mg par jour de chlorpromazine (ou équivalent) n'était pas associée à un risque de symptômes extrapyramidaux supérieur à celui des antipsychotiques de seconde génération. Or il a été montré que des posologies supérieures à 600 mg par jour (et même 375 mg pour certains auteurs) n'entraînait pas de gain d'efficacité. Par contre, cette méta-analyse n'a pas pu tenir compte des effets neurovégétatifs causés par ces antipsychotiques, car ils n'étaient pas toujours pris en compte dans les essais cliniques.

L'étude randomisée en double aveugle CATIE (Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness), coordonnée par le National Institute of Mental Health (NIMH), avait pour objectif de comparer les APG aux ASG en situation réelle de traitement chez des patients souffrant de schizophrénie non résistante ayant fait plus d'un épisode aigu ([Lieberman et al., 2005](#) ; [Stroup et al., 2003](#)). Les 1 493 patients randomisés ont reçu soit un APG (8 à 32 mg/j de perphénazine), soit un ASG pouvant être de la quétiapine (200 à 800 mg/j), de la rispéridone (1,5 à 6 mg/j), de l'olanzapine (7,5 à 30 mg/j) ou de la ziprasidone (40 à 160 mg/j) ; 64 % des patients traités par olanzapine ont interrompu le traitement avant la fin des 18 mois de suivi avec une médiane d'arrêt à 9,2 mois, ce qui en fait l'antipsychotique le mieux accepté, au prix toutefois des prises de poids et des perturbations du métabolisme glucidique et lipidique les plus importantes. Les taux d'arrêt pour les autres antipsychotiques étaient respectivement de 74, 75 et 82 % pour la rispéridone, la perphénazine et la quétiapine. La durée médiane de traitement s'est étendue de 3,5 mois pour la ziprasidone à 5,6 mois pour la perphénazine. Les doses d'olanzapine utilisées – moindres comparativement à celles des autres antipsychotiques – ont pu contribuer à une meilleure tolérance de ce produit. Les patients ont plus fréquemment interrompu leur traitement dans le groupe perphénazine (8 % vs 2 à 4 % pour les ASG) du fait des effets indésirables extrapyramidaux. Ils ont été plus nombreux à arrêter leur traitement pour des raisons de prise de poids ou d'effets indésirables métaboliques dans le groupe olanzapine (9 % vs 1 à 4 % pour les autres antipsychotiques) ; 31 % des patients sous quétiapine ont rapporté des effets indésirables cholinergiques contre 20 à 25 % pour les autres antipsychotiques, et la rispéridone a été associée à une augmentation du taux de prolactine.

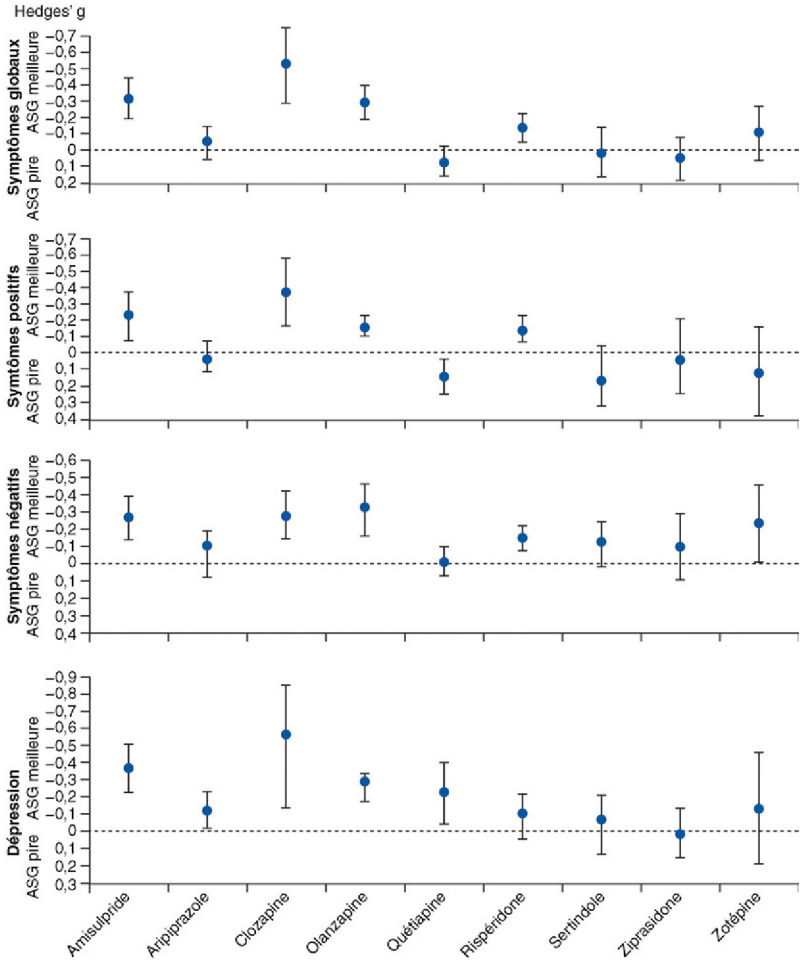
[Leucht et al. \(2009a\)](#) ont publié une méta-analyse ayant pris en compte 150 études cliniques randomisées en double aveugle, comprenant 21 533 patients au total et comparant l'efficacité de neuf ASG (clozapine, amisulpride, olanzapine, rispéridone, aripiprazole, quétiapine, ziprasidone,

sertindole, zotépine) aux APG chez des patients souffrant de schizophrénie. Les principaux APG utilisés comme comparateurs dans ces essais cliniques étaient l'halopéridol dans 95 études et la chlorpromazine dans 28 études. La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 11,8 ans (écart-type de 7,7 ans) et l'âge moyen des patients de 36,2 ans (écart-type de 7,1 ans). Il est à noter que la plupart des études incluses dans cette méta-analyse étaient de courtes durées (81 % des études ne dépassaient pas 12 semaines). Sur la symptomatologie générale (variation du score total de l'échelle PANSS ou du score total de la BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale) et pour les antipsychotiques disponibles en France, seules la clozapine, l'amisulpride, l'olanzapine et la rispéridone ont montré une efficacité supérieure à celle des APG (variation de la différence moyenne standardisée de  $-0,52$  à  $-0,13$  respectivement). Ces antipsychotiques ont été plus efficaces que les APG sur les symptômes positifs et sur les symptômes négatifs de la maladie (fig. 5.1). L'aripiprazole, la quétiapine et la ziprasidone ont montré une efficacité comparable à celle des APG sur la symptomatologie générale et sur les symptômes négatifs. La quétiapine a été moins efficace que les APG pour traiter les symptômes positifs. Les ASG se sont montrés globalement supérieurs aux APG pour améliorer la symptomatologie dépressive. L'olanzapine et la rispéridone se sont montrées supérieures aux APG sur le taux de rechute. L'amisulpride, l'aripiprazole et la clozapine ont été comparables aux APG sur ce point. Aucune étude considérée dans cette méta-analyse n'a comparé l'efficacité de la quétiapine à celle des APG sur le taux de rechute.

Leucht *et al.* (2009b) ont comparé l'efficacité des ASG entre eux dans une méta-analyse de 78 études incluant 13 558 patients schizophrènes (fig. 5.2). En ce qui concerne l'amélioration de la symptomatologie générale, il n'y a pas eu de différence significative entre l'amisulpride et l'olanzapine, (quatre études), l'amisulpride et la rispéridone (deux études) ou l'amisulpride et la ziprasidone (une étude). Dans deux études, l'aripiprazole a démontré une moins grande efficacité que l'olanzapine. L'olanzapine a également montré une plus grande efficacité que la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone, mais aucune différence d'efficacité n'a été retrouvée par rapport à la clozapine. La rispéridone a montré une plus grande efficacité que la quétiapine et la ziprasidone dans l'amélioration de la symptomatologie générale et une efficacité comparable à celle de l'amisulpride, de l'aripiprazole et de la clozapine. La clozapine n'a pas montré de meilleure efficacité que les autres ASG à l'exception de la zotépine.

Le [tableau 5.1](#) synthétise les résultats des principales études ayant comparé les ASG entre eux ou avec les APG.

L'asénapine a été autorisée aux États-Unis pour le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires mais n'a pas reçu d'AMM pour la schizophrénie en Europe. Cependant, dans trois études cliniques randomisées en double aveugle, l'asénapine s'est montrée plus efficace que le placebo et aussi efficace que la rispéridone ou l'halopéridol dans



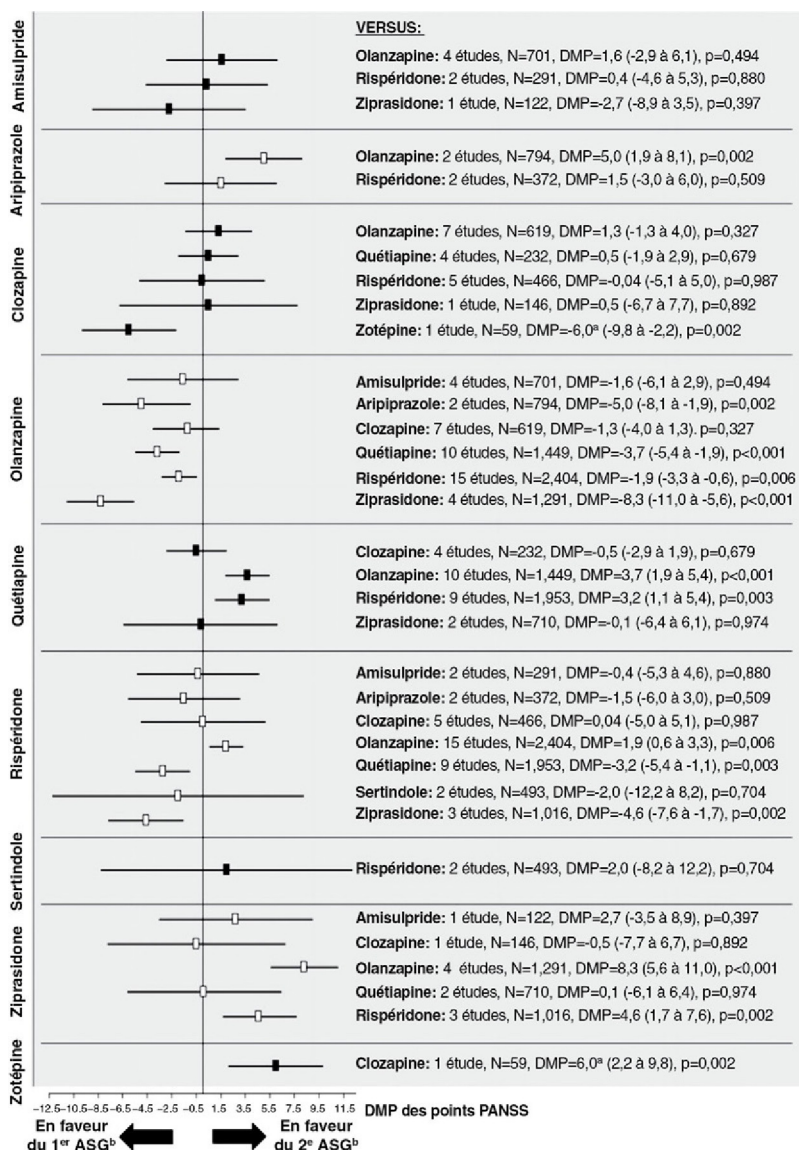
**Figure 5.1.** Efficacité des antipsychotiques de seconde génération (ASG) par rapport à celle des antipsychotiques de première génération.

Les résultats sont présentés en différence moyenne standardisée (DMS) avec correction pour la taille de l'échantillon (facteur g d'ajustement de Hedges).

Source : 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*. 2009a;373(9657):31-41.

le traitement de la schizophrénie. Une étude randomisée contrôlée en double aveugle de quatre semaines a montré une amélioration du score total à l'échelle PANSS de l'ilopéridone par rapport au placebo. Il n'y a pas eu de différence significative par rapport à la ziprasidone dans cette étude. Une revue de trois études randomisées contrôlées a démontré une efficacité équivalente de l'ilopéridone par rapport à l'halopéridol dans le





**Figure 5.2.** Comparaison de l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération sur la symptomatologie générale évaluée par le score total de la PANSS.

DMP : différence moyenne pondérée.

Les intervalles de confiance de 95 % sont mentionnés entre parenthèses.

<sup>a</sup> Données basées sur la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

<sup>b</sup> Le premier médicament est celui dont le nom est inscrit verticalement à gauche, le second étant celui dont le nom est inscrit horizontalement dans la partie droite de la figure.

Source : 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*. 2009b;166(2):152-63.



**Tableau 5.1. Résultats des études d'efficacité.**

Études	Méthodologie	Population étudiée	Nombre de patients	Critère de jugement principal	Traitements à l'étude	Résultats
Étude CATIE (2005)	Étude randomisée en double aveugle, APG vs ASG	Patients (18-65 ans) ambulatoires ou hospitalisés pour un épisode aigu de schizophrénie (Exclusion des patients résistants et des patients avec un premier épisode).	1 493, suivis sur 18 mois	Arrêt du traitement antipsychotique quelle qu'en soit la cause	APG : perphénazine (8 à 32 mg/jour)	Taux d'arrêt : 64 % pour l'olanzapine, 74 % pour la rispéridone, 75 % pour la perphénazine et 82 % pour la quétiapine
					ASG : olanzapine (7,5 à 30 mg/jour), quétiapine (200 à 800 mg/jour), rispéridone (1,5 à 6,0 mg/jour), ziprasidone (40 à 160 mg/jour)	Arrêt pour cause d'inefficacité : délai plus long dans le groupe olanzapine que dans les autres groupes
						Arrêt pour des effets indésirables extrapyramidaux plus fréquents avec la perphénazine qu'avec les ASG (8 % vs 2 à 4 %)
						Arrêts pour effets métaboliques plus fréquents dans le groupe olanzapine (9 % vs 1 à 4 % pour les autres groupes)
Étude CUtLASS 1 (2006)	Étude randomisée. Choix de l'antipsychotique dans la classe ASG ou APG en ouvert, évaluation à l'aveugle	Patients souffrant de schizophrénie (18-65 ans) avec apparition de symptômes psychotiques depuis au moins un mois, et pour lesquels un changement d'antipsychotique est envisagé	227, suivis sur 12 mois	Échelle de qualité de vie de Heinrichs (QLS).	APG : chlorpromazine, flupenthixol, halopéridol, loxapine, méthotriméprazine, sulpiride, trifluopérazine, zuclopenthixol.	À 12 mois : pas de différence entre ASG et APG sur les scores de qualité de vie de l'échelle QLS.
					ASG : rispéridone, olanzapine, amisulpiride, zotépine, quétiapine	À 12 mois : amélioration des symptômes de schizophrénie quantifiée par l'échelle PANSS comparable entre APG et ASG.



Études	Méthodologie	Population étudiée	Nombre de patients	Critère de jugement principal	Traitements à l'étude	Résultats
Étude EUFEST (2008)	Étude randomisée ouverte, choix parmi 5 antipsychotiques	Patients souffrant de schizophrénie (18-40 ans) ayant un premier épisode de schizophrénie (début des symptômes depuis moins de 2 ans)	498, suivis sur 12 mois	Arrêt du traitement antipsychotique quelle qu'en soit la cause	APG : halopéridol (1-4 mg/j)	Délai avant l'arrêt du traitement significativement plus long avec les ASG qu'avec l'halopéridol
					ASG : amisulpride (200-800 mg/j), olanzapine (5-20 mg/j), quétiapine (200-750 mg/j) ziprasidone (40-160 mg/j)	Réduction des symptômes sur l'échelle PANSS similaire dans les cinq groupes (de l'ordre de 60 %)
Leucht <i>et al.</i> (2009a)	Méta-analyse de 150 études cliniques randomisées en double aveugle, APG vs ASG	Majorité d'études à court terme (12 semaines ou moins pour 81 % des études). Seules 12 études avaient une durée supérieure à 6 mois	21 533 patients souffrant de schizophrénie (36,2 ans, écart-type 7,1 ans), durée moyenne de la maladie 11,8 ans (ET 7,7 ans)	Variation du score total sur l'échelle PANSS (symptomatologie générale, positive, négative et dépressive), la qualité de vie et le taux de rechute	APG : halopéridol (95 études) et chlorpromazine (28 études)	Clozapine, amisulpride, olanzapine et rispéridone supérieurs aux APG en termes d'amélioration des symptômes généraux (DMS = - 0,52 à - 0,13)
					ASG : clozapine, amisulpride, olanzapine, rispéridone, aripiprazole, quétiapine, ziprasidone, sertindole, zotépine	Clozapine, amisulpride, olanzapine et rispéridone supérieurs aux APG en termes d'amélioration de la symptomatologie positive (DMS = - 0,13 à - 0,36) et négative (DMS = - 0,13 à - 0,32). Quétiapine inférieure aux APG en termes d'amélioration de la symptomatologie positive (DMS = 0,14)
						Amisulpride, clozapine, olanzapine, aripiprazole et quétiapine supérieurs aux APG en termes d'amélioration des symptômes dépressifs (DMS = - 0,12 à - 0,51). Rispéridone comparable aux APG sur ce critère

Études	Méthodologie	Population étudiée	Nombre de patients	Critère de jugement principal	Traitements à l'étude	Résultats
						Seules l'olanzapine et la rispéridone ont été supérieures aux APG sur le taux de rechute. Amisulpride, aripiprazole et clozapine comparables aux APG
Leucht <i>et al.</i> (2009b)	Méta-analyse de 78 études cliniques randomisées (simple ou double aveugle), ASG vs ASG	Patients atteints de schizophrénie	13 558	Variation du score total sur l'échelle PANSS (symptomatologie générale, positive, négative) et le taux d'arrêt prématuré	9 ASG : amisulpride, clozapine, aripiprazole, rispéridone, olanzapine, quétiapine, zotépine, ziprasidone, sertindole	Aucune différence d'efficacité entre l'olanzapine, l'amisulpride et la clozapine sur l'évolution de la symptomatologie générale, positive ou négative
						Symptomatologie générale : olanzapine plus efficace que l'aripiprazole, la quétiapine et la rispéridone. Rispéridone supérieure à la quétiapine et efficacité comparable à celle de l'amisulpride, de l'aripiprazole et de la clozapine
						Quétiapine moins efficace que la rispéridone et l'olanzapine sur la symptomatologie positive
						Pas de différence entre les ASG sur l'évolution de la symptomatologie négative à l'exception de la quétiapine qui a été plus efficace que la clozapine dans deux études de faibles effectifs et faible posologie de clozapine (< 400 mg/j)

Études	Méthodologie	Population étudiée	Nombre de patients	Critère de jugement principal	Traitements à l'étude	Résultats
Leucht <i>et al.</i> (2013)	Méta-analyse de 212 études cliniques randomisées. Comparaison de l'efficacité et de la tolérance de 15 antipsychotiques oraux + placebo, après 6 semaines de traitement	Patients souffrant de schizophrénie, au cours d'épisodes aigus de la maladie. (Prédominance négative, schizophrénie résistante, pathologie associée, patients stables exclus de l'analyse)	43 049	DMS et Odds ratio pour efficacité et arrêt du traitement antipsychotique quelle qu'en soit la cause.	APG : halopéridol, chlorpromazine.	Tous les antipsychotiques ont été plus efficaces que le placebo.
					ASG : clozapine, amisulpride, olanzapine, rispéridone, palipéridone, zotépine, quétiapine, aripiprazole, sertindole, ziprasidone, asénapine, lurasidone, ilopéridone	Pas de différence significative d'efficacité entre la lurasidone et l'aripiprazole, l'halopéridol, la quétiapine, la ziprasidone, la chlorpromazine, ou l'asénapine. Cependant la lurasidone a montré une moins grande efficacité que la clozapine, l'amisulpride, l'olanzapine, la rispéridone, et la palipéridone
					Placebo	Odds ratio d'arrêt du traitement quelle que soit la cause par rapport au placebo compris entre 0.43 pour l'amisulpride et 0.80 pour l'halopéridol (ce dernier médicament a entraîné le plus fort taux d'arrêt)
NICE (2014)	Méta-analyse de 7 études comparant clozapine vs APG, de 10 études comparant clozapine vs ASG, 10 études comparant autres ASG vs APG, 3 études comparant autres ASG entre eux.	Patients atteints de schizophrénie résistante	2080 + 1974, suivis sur court terme (8 semaines) ou moyen terme (14-18 semaines)	Variable : Amélioration des scores BPRS, MADRS etc.	Clozapine vs APG: halopéridol (4 études, 607 patients), chlorpromazine (3 études, 459 patients)	la clozapine est la molécule pour laquelle la démonstration d'une plus grande efficacité sur les APG est la plus robuste.
					Clozapine vs ASG : Olanzapine (5 études, 485 patients), rispéridone (5 études, 529 patients)	Manque de preuves pour établir une différence significative entre la clozapine et les ASG.
					Autres ASG : olanzapine, aripiprazole, quétiapine, rispéridone, ziprasidone	Manque de preuves pour établir une différence significative entre les autres ASG entre eux.

traitement à long terme des patients schizophrènes (cité dans : [Hansan et al., 2013](#)). La lurasidone a été approuvée aux États-Unis en 2010 pour le traitement de la schizophrénie et plus récemment en Europe. Une étude randomisée en double aveugle a montré la supériorité de la lurasidone par rapport au placebo. Une méta-analyse de [Leucht et al. \(2013\)](#), comparant l'efficacité et la tolérance de 15 antipsychotiques oraux sur les épisodes aigus de la maladie au bout de 6 semaines dans 212 études cliniques, a montré qu'il n'y avait pas de différence significative sur le score total PANSS entre la lurasidone et l'aripiprazole, l'halopéridol, la quétiapine, la ziprasidone la chlorpromazine, ou l'asénapine. La lurasidone a montré une moins grande efficacité que la clozapine, l'amisulpride, l'olanzapine, la rispéridone et la palipéridone (non commercialisée en France sous forme orale). La Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) a souligné le manque d'études sur l'efficacité et la sécurité à long terme de la lurasidone (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2014). Dans cette méta-analyse ([Leucht et al., 2013](#)), l'odds ratio (OR) d'arrêt du traitement quelle que soit la cause par rapport au placebo allait de 0,43 pour l'amisulpride à 0,80 pour l'halopéridol, ce dernier médicament ayant entraîné le plus fort taux d'arrêt. L'olanzapine et la clozapine avaient un OR de 0,46, la rispéridone 0,53, l'aripiprazole et la quétiapine 0,61, l'asénapine et l'ilopéridone 0,69, la ziprasidone 0,72 et la lurasidone 0,77.

## Traitement de la schizophrénie résistante

La résistance est définie par l'absence d'amélioration ou une amélioration insuffisante des symptômes positifs après administration de deux traitements antipsychotiques bien conduits (dont un ASG), c'est-à-dire à doses suffisantes et pendant au moins 6 à 8 semaines. Les causes de résistance sont multiples. La mauvaise observance du traitement antipsychotique est la principale cause de résistance ou de mauvaise efficacité. Un sous-dosage ou la prescription d'un traitement antipsychotique partiellement ou totalement inefficace chez un patient donné peuvent également favoriser un manque d'efficacité du traitement. L'abus de substances peut également causer ou contribuer à la résistance au traitement. Des facteurs neurobiologiques (lésions cérébrales neurodéveloppementales ou acquises), des facteurs environnementaux (ambiance familiale défavorable) ou des facteurs pharmacodynamiques peuvent également jouer un rôle dans la résistance au traitement (cité dans [Hansan et al., 2012](#)). On considère, qu'à court terme, environ 30 % des schizophrénies sont peu ou pas améliorées par le traitement antipsychotique ([Davis et al., 1980](#)). À moyen terme, la résistance est plus difficile à chiffrer, compte tenu du nombre parfois important de sujets perdus de vue dans les études. Elle a néanmoins été évaluée à 10 à 20 % des patients souffrant de schizophrénie ([Kane et al., 1988](#)). À l'issue des travaux de Kane et al (1988) rapportant la supériorité de la

clozapine (à la posologie maximale de 900 mg/jour) comparativement à l'utilisation de fortes doses de chlorpromazine (à la posologie maximale de 1 800 mg/jour) chez des patients non répondeurs après 6 semaines de fortes doses d'halopéridol (posologie moyenne de 60 mg/jour), de nombreuses autres publications ont apporté des arguments en faveur de l'efficacité de la clozapine dans les schizophrénies résistantes. Wahlbeck et al ont publié une méta-analyse en 1999 (revue Cochrane de 30 essais comparatifs réalisés essentiellement à court terme incluant 2 530 patients) en faveur de la supériorité de la clozapine dans le traitement des schizophrénies résistantes comparativement à la chlorpromazine ou l'halopéridol. Tuunainen et Gilbody ont également publié une revue Cochrane portant sur 4 études comparant la clozapine à des antipsychotiques de seconde génération, notamment l'olanzapine et la rispéridone. Ces études, portant sur de petits effectifs, n'ont pas mis en évidence de différence d'efficacité entre ces molécules de seconde génération (pour revue de ces essais Cochrane, voir [Thibaut et al., 2001](#)). [Moncrieff \(2003\)](#), en ajoutant deux études supplémentaires à la méta-analyse de Wahlbeck, conclut que l'étude de Wahlbeck a probablement surestimé la supériorité d'action de la clozapine comparativement aux autres antipsychotiques.

[Chakos et al. \(2001\)](#) ont analysé les études contrôlées comparant l'efficacité de la clozapine (170-600 mg/jour) avec celle des antipsychotiques classiques dans les schizophrénies résistantes (halopéridol 10-28 mg/jour ou chlorpromazine > 1 g/jour, 7 études) ou encore avec celle de la rispéridone (2 études). Ils ont également pris en considération l'efficacité de la rispéridone (6-7,5 mg/jour) et de l'olanzapine (11-25 mg/jour). Les résultats de 12 études contrôlées (1 916 patients) ont été analysés. Cette méta-analyse des études concernant la clozapine a confirmé la supériorité de celle-ci dans l'amélioration symptomatique des schizophrénies résistantes, même si la taille de l'effet variait considérablement d'une étude à l'autre. Si l'on considère comme critère principal une amélioration de 20 à 30 % du score global de l'échelle utilisée, moins de 50 % des patients répondaient à ce critère d'amélioration. Les doses de clozapine préconisées variaient entre 300 et 600, voire 800 mg/jour (seulement si l'efficacité clinique était insuffisante et que le taux plasmatique était inférieur à 350 ng/ml, sous réserve que la tolérance cardiaque et hématologique soit bonne). La supériorité d'action de la clozapine sur l'agressivité et sur le risque suicidaire a été mise en évidence par plusieurs études. Concernant l'olanzapine, une étude a rapporté une efficacité supérieure aux antipsychotiques classiques chez les schizophrènes résistants alors que l'autre n'a pas montré de différence d'efficacité dans les formes sévères de schizophrénie chez des patients hospitalisés de manière prolongée. Il en est de même lorsque la rispéridone est comparée à l'halopéridol. Par contre deux études ont souligné une efficacité comparable de la rispéridone et de la clozapine dans la schizophrénie résistante.

Cependant, il s'agissait de patients ambulatoires ou intolérants à des antipsychotiques classiques.

L'étude randomisée contrôlée CULASS 2 avait pour objectif de comparer l'efficacité de la clozapine à celle des autres ASG (amisulpride, olanzapine, quétiapine, rispéridone et zotépine) sur la qualité de vie à un an de patients résistants au traitement (échec d'au moins deux antipsychotiques). La clozapine s'est montrée supérieure en termes d'amélioration du score PANSS total. Dans la dernière partie de l'étude CATIE, les patients qui avaient interrompu leurs traitements dans les phases 1 et 2 ont été inclus dans une phase 3 où ils pouvaient choisir leur traitement parmi huit molécules (aripirazole, clozapine, olanzapine, perphénazine, quétiapine, rispéridone, ziprasidone et décanoate de fluphénazine), soit en monothérapie soit en bithérapie combinant deux produits. L'arrêt du traitement pour manque d'efficacité ([Hansan et al., 2012](#)) a été moins fréquent avec la clozapine (5 %), la rispéridone, la quétiapine, et la ziprasidone (0-5 %) qu'avec l'olanzapine, l'aripirazole et les combinaisons de deux traitements (13-18 %).

Dans la méta-analyse du [National Institute for Health and Care Excellence \(2014\) \(NICE\) de 2014](#), l'efficacité de la clozapine dans la prise en charge des schizophrénies résistantes a été comparée à celle des APG dans 7 études et à celle d'autres ASG (olanzapine et rispéridone) dans 10 autres études. Dix études ont également comparé les ASG (olanzapine, aripirazole, quétiapine, rispéridone) aux APG et trois autres études ont comparé l'olanzapine, la rispéridone, la quétiapine et la ziprasidone entre elles. Dans l'ensemble de ces études cliniques randomisées, la clozapine est la molécule pour laquelle la démonstration d'une plus grande efficacité sur les APG est la plus robuste. Il manque, par contre, des preuves pour établir une différence significative entre la clozapine et les autres ASG. Certaines études récentes sont même en faveur d'une efficacité de l'olanzapine à fortes doses dans la schizophrénie résistante presque équivalente à celle de la clozapine. La rispéridone a également montré dans quelques études, une efficacité comparable à celle de l'olanzapine et de la clozapine dans le traitement des symptômes positifs des schizophrénies résistantes. Quelques données laissent également penser que l'amisulpride, l'aripirazole et la quétiapine pourraient être efficaces en monothérapie dans le traitement des schizophrénies résistantes. Il n'y a, par contre, aucune preuve de l'efficacité de l'asénapine, de l'ilopéridone, de la lurasidone et de la palipéridone dans ce contexte (cité dans [Hansan et al., 2012](#)).

Dans de nombreuses recommandations, la clozapine est considérée comme l'antipsychotique qui doit être utilisé en première intention dans la schizophrénie résistante, alors qu'une méta-analyse Cochrane a échoué à montrer sa supériorité par rapport aux autres ASG ([Asenjo et al., 2010](#)). Un hypothétique motif de cet échec pourrait être que, dans la plupart des études et dans la pratique clinique, la posologie moyenne de clozapine

est trop faible pour traiter les symptômes d'une schizophrénie résistante. Les auteurs du Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) recommandent d'obtenir des taux plasmatiques d'au moins 350 ng/ml chez les patients atteints de schizophrénie résistante. Pour les patients non répondeurs au traitement par la clozapine, l'association d'un autre antipsychotique est fréquente (elle atteint 18 à 44 % selon les pays) (National Institute for Health and Care Excellence[NICE], 2014). Six essais cliniques randomisés contrôlés incluant 252 patients au total ont comparé les effets de l'association de la clozapine avec l'aripiprazole, la rispéridone ou le sulpiride à ceux de l'association clozapine plus placebo, pendant une durée de 6 à 12 semaines. Les résultats de ces essais montrent une amélioration plus importante de la symptomatologie globale et des symptômes négatifs chez les patients traités par deux antipsychotiques. Cependant, il faudrait des études de plus grande ampleur avec des durées de suivi plus importantes pour retenir formellement l'efficacité d'une bi-thérapie par rapport à une monothérapie et pour déterminer la meilleure association possible. Le syndrome extrapyramidal et l'hyperprolactinémie sont les deux effets secondaires les plus fréquemment observés dans ces études (National Institute for Health and Care Excellence, 2014). Un essai clinique, contrôlé randomisé en double aveugle, de 51 patients suivis pendant 24 semaines, a montré que l'association lamotrigine-clozapine apportait une amélioration de la psychopathologie générale, des symptômes positifs et négatifs, ainsi que de la cognition des patients souffrant de schizophrénie résistante (Zoccali *et al.*, 2007).

## Traitement des formes négatives et positives de la schizophrénie

### Symptomatologie positive

Les auteurs francophones se sont attachés à montrer une spécificité des antipsychotiques en fonction de leur effet clinique. Selon la classification de Delay et Deniker et la version révisée de la classification de Bobon, l'efficacité antidélirante et antihallucinatoire varie selon l'antipsychotique de première génération utilisé (avec une efficacité très élevée pour l'halopéridol) et cet effet n'est pas toujours corrélé à l'effet sédatif (la lévomépromazine étant très sédatif et peu incisif). L'efficacité antidélirante des APG est corrélée à l'antagonisme des récepteurs de type D2. L'effet sur les hallucinations est plus rapide que celui sur les idées paranoïdes. L'efficacité antihallucinatoire des antipsychotiques porte surtout sur le contrôle des hallucinations auditives et il est durable (il se maintient à 6 mois de traitement). Par contre l'efficacité des APG, en particulier des phénothiazines, sur les hallucinations non auditives est à peine différente de celle du placebo. La notion française de spécificité d'action des antipsychotiques en fonction



du type de molécule ou de la dose utilisée (pour les antipsychotiques bipolaires) conduit ainsi souvent à l'association de deux molécules. En ce qui concerne les ASG, les études différencient en général les symptômes négatifs et positifs, mais n'analysent pas spécifiquement l'évolution des hallucinations comparativement aux autres idées délirantes en fonction du type de molécule. En outre, les antipsychotiques de seconde génération, en dehors de l'amisulpride et éventuellement de l'aripiprazole, ne semblent pas présenter de propriétés bipolaires.

L'étude de [Carney \(1984\)](#) confirme le maintien de l'efficacité antihallucinoïre à moyen terme du décanoate de clopenthixol sur une période de cinq ans.

Dans les deux dernières méta-analyses de Leucht et al (2009, a et b) ([voir figure 5.2](#) et [tableau 5.1](#)) qui comparent l'efficacité des ASG à celle des APG (halopéridol et chlorpromazine majoritairement) ou comparent les ASG entre eux à court terme (81 % des études ont duré 12 semaines ou moins), seuls l'amisulpride, la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone ont montré une plus grande efficacité à traiter les symptômes positifs que les APG. Les autres ASG (aripiprazole, quétiapine, sertindole, ziprasidone et zotépine) n'ont pas montré de supériorité sur les symptômes positifs, la quétiapine ayant même été moins efficace. Il n'a pas été observé de différence entre l'olanzapine, l'amisulpride, la clozapine et la rispéridone sur l'évolution de la symptomatologie positive. La quétiapine a été moins efficace que la rispéridone et l'olanzapine.

## Symptomatologie négative

Dans le traitement de la phase aiguë, les antipsychotiques de première génération sont efficaces sur les symptômes positifs (hallucinations, délire, hostilité), mais ils ont également une action secondaire sur les troubles du cours de la pensée, l'émoussement affectif et le comportement autistique. Dès 1954, Delay et Deniker suggéraient un effet différentiel des antipsychotiques selon les symptômes schizophréniques prédominants ([Delay et Deniker, 1961](#)). Ils préconisaient l'emploi préférentiel de la réserpine dans les formes avec restriction des affects et la prescription de chlorpromazine dans les formes avec agitation. L'efficacité des antipsychotiques classiques sur la symptomatologie négative a cependant été reconnue tardivement. Or les symptômes négatifs apparaissent dès la phase prodromale dans 70 % des cas et jouent un rôle majeur dans les difficultés d'adaptation sociale des patients. Selon Häfner, les troubles de l'attention, l'alogie et l'anhédonie, tels qu'ils peuvent être quantifiés par l'échelle SANS d'Andreasen, sont les symptômes négatifs les plus fréquemment retrouvés lors des premiers épisodes psychotiques ([Häfner et Maurer, 1995](#)). Johnson puis [Crow \(1980\)](#) ont considéré les formes déficitaires de schizophrénie comme incurables. Ce n'est qu'avec la publication de [Goldberg \(1985\)](#) que les antipsychotiques ont été réhabilités dans le traitement de la symptomatologie négative de la schizophrénie. Les

APG et l'amisulpride présentent, pour certains d'entre eux, des propriétés bipolaires. Cela signifie qu'à doses faibles ils améliorent surtout la symptomatologie négative, alors qu'à plus fortes doses ils sont principalement efficaces dans le contrôle des symptômes positifs (délire, désorganisation de la pensée). Parmi les antipsychotiques ayant des propriétés bipolaires on retient dans la classe des benzamides : l'amisulpride ; parmi les phénothiazines : la fluphénazine et la pipotiazine ; parmi les diphénylbutylpipéridines : le pimozide et le penfluridol (Petit, 2004 ; Petit et Dollfus, 1991).

Dans la plupart des études, le caractère primaire ou secondaire de la symptomatologie négative n'est pas clairement défini. Carpenter *et al.* (1988) ont proposé de considérer comme des symptômes déficitaires les symptômes négatifs primaires observés dans la schizophrénie. Les symptômes négatifs secondaires pourraient être induits par une dépression, une anxiété, des effets secondaires extrapyramidaux provoqués par les antipsychotiques (en particulier une akinésie), l'utilisation de fortes doses de cannabis, ou encore un repli social lié par exemple à une hospitalisation prolongée ou à une symptomatologie délirante à type de persécution (Thibaut et Petit, 1997). Vingt à 30 % des schizophrénies répondent au critère de schizophrénie déficitaire ; cette forme de schizophrénie présente une bonne stabilité au cours du temps. Les études évaluant l'efficacité des antipsychotiques classiques sur la symptomatologie négative ont le plus souvent utilisé des échelles comme la BPRS (avec les items « désorganisation conceptuelle » et « retrait affectif » ou, plus spécifiquement, « émoussement affectif »), ainsi que le sous-score négatif de la PANSS, ou de la SANS qui évaluent plus spécifiquement les symptômes négatifs. En outre les comparateurs utilisés sont souvent des APG prescrits à fortes doses et susceptibles, à ces doses, d'induire des effets secondaires extrapyramidaux qui vont ainsi majorer la symptomatologie négative secondaire.

Par ailleurs, certaines phénothiazines (fluphénazine et pipotiazine) ou diphénylbutylpipéridines (penfluridol et pimozide, qui sont antagonistes spécifiques des récepteurs de type D2 avec, en outre, des propriétés inhibitrices des canaux calciques) sont efficaces à faible dose sur les symptômes négatifs (Petit et Dollfus, 1991). Les études cliniques ont confirmé la notion de bipolarité de certains APG évoquée lors d'études précliniques. La plupart de ces études ne dépassaient pas 1 à 3 mois, en dehors de celle de Lapierre (1978) et de celle de Vital (1996) qui ont duré 1 an (citées dans Petit et Dollfus, 1991).

En ce qui concerne les ASG, l'amisulpride à faible posologie (moins de 150 mg/jour), comme le sulpiride avant lui (Petit *et al.*, 1987) a fait l'objet de plusieurs publications depuis 1988, dont plusieurs études contrôlées randomisées (total de 585 patients : Boyer *et al.*, 1988 ; Boyer *et al.*, 1995 ; Lôo *et al.*, 1997 ; Paillère-Martinot *et al.*, 1995 ; Danion *et al.*, 1999). Ces études françaises confirment ainsi une réduction significativement plus

importante de la symptomatologie négative de la schizophrénie (réduction d'un facteur 2 à 4) (facteur « anergie » de la BPRS, score total de la SANS) par l'amisulpride que par le placebo dans des études à court terme (6 semaines) ou à moyen terme (12 à 24 semaines) (pour revue de ces études : [Currane et Perry, 2001](#)). Lorsque l'efficacité de l'amisulpride sur les symptômes dépressifs a été mesurée, il existait également une amélioration du score total à l'échelle MADRS. Dans une étude de Lôo, portant sur l'évaluation de l'efficacité de 100 mg/jour d'amisulpride *versus* placebo sur une période de 6 mois, l'amélioration portait sur l'ensemble des symptômes négatifs mesurés par la SANS, mais elle était un peu moins nette sur l'item anhédonie. Deux études contrôlées ont également rapporté une efficacité équivalente ou supérieure de l'amisulpride sur la fluphénazine à faibles doses (91 patients, item anergie de la BPRS ou SANS) (Pichot et Boyer, 1988 ; Berner et al., 1989 ; cités dans [Petit et Dollfus, 1991](#)). Un effet bipolaire, c'est-à-dire une action distincte sur les symptômes positifs ou négatifs selon la dose prescrite, n'a pas été mise en évidence avec les autres ASG.

Une revue de l'efficacité des ASG sur la symptomatologie négative, portant sur les études réalisées entre 1995 et 2002, a été publiée par Möller ([Möller, 2003](#)). De nombreuses études à court terme randomisées publiées depuis 1993 ont confirmé l'efficacité de la rispéridone dans l'amélioration des symptômes négatifs de la schizophrénie ([Tandon et Jibson, 2003](#) ; 11 études, 2 090 patients, sous-score négatif de l'échelle PANSS). Le comparateur le plus fréquemment utilisé est l'halopéridol mais le zuclopenthixol, la perphénazine, la clozapine (efficacité comparable) et, plus récemment, l'olanzapine ou l'amisulpride ont été utilisés comme comparateurs. L'efficacité de la rispéridone semble meilleure lorsque des doses modérées sont prescrites – 3 à 6 mg/jour – mais la plupart des études utilisent une seule posologie. L'étude en ouvert de [Möller et al. \(1998\)](#) confirme l'efficacité à 1 an de la rispéridone (8 mg/jour) sur la symptomatologie négative mesurée avec la PANSS, mais 25 % des patients ont interrompu prématurément l'étude. L'étude de [Csernansky et al. \(2002\)](#) sur 397 patients confirme également une efficacité à 1 an sur les symptômes négatifs de la rispéridone supérieure à celle de l'halopéridol. Une autre étude, ayant comparé l'olanzapine et la rispéridone, a rapporté une meilleure efficacité de l'olanzapine sur la symptomatologie négative, mais les doses de rispéridone prescrites – supérieures à 7 mg/jour en moyenne – étaient probablement à l'origine d'effets extrapyramidaux plus importants ayant pu majorer la symptomatologie négative secondaire ([Tran et al., 1997](#)). Dans une étude contrôlée, la rispéridone a montré une efficacité sur la symptomatologie négative lors des phases aiguës de psychose équivalente à celle de l'amisulpride à 800 mg/jour ([Peuskens et al., 1999](#)). Cependant, la dose élevée d'amisulpride utilisée dans cette étude a pu contribuer à l'apparition d'effets secondaires extrapyramidaux qui ont pu majorer la symptomatologie négative.

Tandon et Jibson (2003) ont repris les études contrôlées publiées depuis 1996, évaluant à court terme l'efficacité de l'olanzapine sur la symptomatologie négative de la schizophrénie (4 études, 1 800 patients, sous score négatif de l'échelle PANSS). Lorsque différentes posologies d'olanzapine sont comparées à l'halopéridol, les doses d'olanzapine supérieures à 10 mg/jour semblent apporter une efficacité légèrement supérieure, mais ce résultat n'est néanmoins pas significatif.

L'efficacité de la clozapine sur la symptomatologie négative a surtout été évaluée à court terme, excepté dans l'étude en ouvert de Meltzer (1992) qui portait sur une année. Cette efficacité a été évaluée chez des patients résistants et il ne s'agissait pas de l'objectif principal des études en question. Par exemple, dans l'étude de Kane *et al.* (1988) comparant l'efficacité de la clozapine – jusqu'à 900 mg/jour – à celle de la chlorpromazine – jusqu'à 1 800 mg/jour, l'efficacité de la clozapine semblait meilleure à 6 semaines en ce qui concernait l'item « anergie » de la BPRS. Il faut par ailleurs noter que les propriétés anticholinergiques de la clozapine induisent une nette amélioration des effets secondaires extrapyramidaux, ce qui contribue probablement à la diminution de certains symptômes négatifs secondaires. Les patients inclus dans cette étude avaient auparavant bénéficié d'un traitement par 60 mg/jour d'halopéridol (dose particulièrement élevée et responsable de nombreux effets secondaires neurologiques). Mentionnons qu'en France, la clozapine n'est indiquée que dans la schizophrénie résistante. L'étude de Breier *et al.* (1994) a porté sur un échantillon de 39 patients déficitaires (définis par les critères de Carpenter), le comparateur utilisé étant l'halopéridol (max 30 mg/jour, ce qui représente une dose élevée) vs clozapine max 600 mg/jour. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence entre ces deux médicaments sur la symptomatologie négative mesurée à l'aide de la SANS, lors de l'évaluation à 2 mois et demi (pour revue des études sur la clozapine : Möller, 2003).

Peu d'études ont évalué spécifiquement l'efficacité de l'aripiprazole sur la symptomatologie négative de la schizophrénie. Des études à court terme ont néanmoins montré que l'aripiprazole – à 30 mg/jour – était plus efficace que le placebo sur cette dimension. De plus, dans une étude sur un an dans laquelle les symptômes négatifs étaient évalués à l'aide du sous-score négatif de la PANSS, l'aripiprazole a montré une efficacité sur la symptomatologie négative significativement supérieure à celle de l'halopéridol à 10 mg/jour, à respectivement 6 mois et 1 an (Kujawa *et al.*, 2002).

L'efficacité de la quétiapine – à une dose d'au moins 300 mg/jour – sur la symptomatologie négative paraît supérieure à celle du placebo dans les études à court terme en phase aiguë, mais elle n'est pas significativement différente de celle de l'halopéridol.

Le sertindole – à la dose de 20 mg/jour – a montré, dans les études de phase aiguë et à court terme, une amélioration des symptômes négatifs supérieure à celle observée avec le placebo.

La ziprasidone, comparée au placebo dans une étude contrôlée d'une durée de 1 an, a montré une efficacité supérieure chez des patients ayant des symptômes négatifs prédominants, dès 40 mg/jour (Arato *et al.*, 2002).

Dans une revue des études contrôlées concernant les antipsychotiques de seconde génération (Tandon et Jibson, 2003), la moyenne de la diminution des sous-scores négatifs de la PANSS (baseline-endpoint) était de 4,9 pour la rispéridone (2 090 patients), 4,5 pour l'olanzapine (1 799 patients) et 4,8 pour la quétiapine (541 patients). La méta-analyse de Geddes *et al.* (2000) n'a pas étudié spécifiquement l'impact des antipsychotiques sur les symptômes négatifs. Par contre Leucht *et al.* (1999) ont réalisé une méta-analyse concernant l'amélioration des symptômes négatifs à partir de 4 études concernant l'olanzapine, 6 la quétiapine, 9 la rispéridone et 2 le sertindole. Tous les antipsychotiques cités ont montré une efficacité significativement supérieure au placebo. De plus l'olanzapine et la rispéridone étaient plus efficaces que l'halopéridol, alors que le sertindole avait une efficacité équivalente, la quétiapine ayant une efficacité moindre. Enfin Leucht a publié en 2004 une méta-analyse des études contrôlées portant sur l'efficacité de l'amisulpride sur les symptômes négatifs (18 études pour un total de 2 214 patients, 11 études à court terme et 7 études incluant spécifiquement des patients avec des symptômes négatifs prédominants). Selon ce travail, l'efficacité de l'amisulpride est clairement supérieure à celle de tous les comparateurs (surtout le placebo et l'halopéridol) dans les études à court terme. Lorsque les symptômes négatifs sont prédominants, l'efficacité de l'amisulpride est clairement supérieure à celle du placebo ; par contre, elle est identique à celle des antipsychotiques classiques dans 3 études portant sur de petits échantillons. En ce qui concerne la clozapine, la méta-analyse de Wahlbeck (citée dans Thibaut *et al.*, 2001) apporte des arguments – à confirmer – en faveur d'une efficacité plus importante de la clozapine dans le traitement des symptômes négatifs. Par contre, dans une autre étude (Chakos *et al.*, 2001), l'efficacité de la clozapine sur la symptomatologie négative n'était pas supérieure à celle des APG.

Dans les dernières méta-analyses de Leucht *et al.* (2009 a et b), impliquant des études en majorité à court terme, seuls 4 ASG (amisulpride, clozapine, olanzapine et rispéridone) ont montré une plus grande efficacité sur les symptômes négatifs que les APG. L'aripiprazole, la quétiapine, le sertindole, la zotépine et la ziprasidone ont montré une efficacité comparable à celle des APG sur l'amélioration de la symptomatologie négative. Les différents ASG n'étaient pas significativement différents entre eux en termes d'efficacité sur la symptomatologie négative. Seule la quétiapine aurait été plus efficace que la clozapine, mais uniquement dans deux petites études chinoises

où les faibles posologies – < 400 mg/j – de clozapine pouvaient expliquer les résultats. L'une des méta-analyses (Leucht, 2009a) a également comparé l'efficacité des ASG par rapport aux APG dans l'amélioration des symptômes de la dépression dans 50 études, dont neuf utilisaient l'amisulpride, une l'aripiprazole, six la clozapine, douze l'olanzapine, quatre la quétiapine, onze la rispéridone, deux le sertindole, trois la ziprasidone et deux la zotépine. Seuls l'amisulpride, la clozapine, l'olanzapine, l'aripiprazole et la quétiapine se sont montrés supérieurs aux APG en termes d'amélioration des symptômes dépressifs avec une DMS (différence moyenne standardisée) allant de -0,12 à -0,51. L'efficacité de la rispéridone était équivalente à celle des APG.

### À retenir

#### Effets des antipsychotiques sur les symptômes négatifs primaires et secondaires

En dehors de l'étude de Breier *et al.* (1994) et de certaines études contrôlées évaluant l'efficacité de l'amisulpride, les données publiées ne concernent pas spécifiquement la symptomatologie négative primaire. De nombreuses études ont été réalisées à court terme avec des patients en phase aiguë, présentant une association de symptômes positifs et négatifs. L'amélioration des symptômes négatifs dits secondaires peut n'être dans ce cas qu'une conséquence de la réduction des symptômes positifs. En outre, toutes les études n'ont pas évalué l'amélioration des symptômes dépressifs, alors que ceux-ci peuvent être considérés comme des symptômes négatifs secondaires. Enfin, les ASG induisent moins d'effets secondaires extrapyramidaux et, à ce titre, causent moins de symptômes négatifs secondaires liés à l'akinésie. L'efficacité des ASG sur les symptômes négatifs primaires (symptômes déficitaires) de la schizophrénie demeure donc, en l'état actuel des données scientifiques publiées, difficile à évaluer.

#### Troubles cognitifs

Plusieurs études suggèrent que les APG améliorent surtout la symptomatologie positive, alors que les symptômes négatifs (en particulier primaires), les troubles cognitifs et les troubles de l'humeur sont peu ou pas améliorés par ces médicaments. Keefe *et al.* (1999) ont réalisé deux méta-analyses de trois études contrôlées et de 12 études réalisées en ouvert, afin d'évaluer l'efficacité des antipsychotiques atypiques *versus* celle des antipsychotiques classiques sur les troubles cognitifs des patients schizophrènes. Ils ont retrouvé une supériorité des ASG en ce qui concerne la fluence verbale et les fonctions exécutives et, à un degré moindre, les processus attentionnels. Pour les fonctions d'apprentissage et la mémoire, la différence n'était pas significative. Une partie de la supériorité d'action des antipsychotiques

de seconde génération est probablement liée au fait qu'ils induisent moins d'effets extrapyramidaux, le temps de réaction et la motricité fine étant ainsi moins affectés. Ainsi [Vaiva et al. \(2002\)](#) ont décrit une amélioration significative de la fluence verbale et du temps nécessaire à la réalisation du Trail Making Test chez des patients dont la symptomatologie négative était prédominante après 4 semaines de traitement avec 100 mg/jour d'amisulpride. En outre aucune molécule ne parvient à procurer une restitution *ad integrum* des capacités cognitives des patients. Or ces dernières sont très directement impliquées dans les capacités d'adaptation sociale des patients (il est donc important de compléter l'action des antipsychotiques dans ce domaine par celle de méthodes thérapeutiques complémentaires spécifiques, telles que la remédiation cognitive).

[Keefe et al. \(2004\)](#) ont comparé l'efficacité à court terme (12 semaines) de l'olanzapine (dose moyenne 9,6 mg/j) à celle d'une dose modérée d'halopéridol (moyenne 4,6 mg/jour) sur les fonctions cognitives, chez des patients présentant un premier épisode psychotique. La différence d'efficacité entre les deux molécules était modeste et l'avantage de l'olanzapine était surtout net dans les performances au Continuous Performance Test (qui évalue les capacités attentionnelles du sujet).

Une prescription d'antipsychotiques favorables à la cognition est une prescription qui limite, d'une part, les effets iatrogènes des antipsychotiques dans le domaine de la cognition et, d'autre part, les troubles cognitifs secondaires aux symptômes psychotiques (par exemple un trouble de l'attention causé par une activité hallucinatoire intense). Une augmentation de posologie peut amender les déficits cognitifs secondaires aux symptômes. *A contrario*, les troubles cognitifs iatrogènes liés à une dose trop élevée d'antipsychotique ou à l'utilisation d'antipsychotiques ayant une action sur les récepteurs à l'acétylcholine et à l'histamine répondent à une réduction de posologie. En effet, les principaux effets thérapeutiques des antipsychotiques reposent sur leur action sur les récepteurs D2 post-synaptiques à la dopamine ([Franck et al., 2015](#)), mais au-delà de 80 % de saturation de ces récepteurs les capacités d'apprentissage sont fortement altérées. Toutefois de tels effets n'entraînent pas systématiquement une baisse des performances cognitives, certains ASG ayant une action sur les récepteurs à la sérotonine considérée comme procognitive ([Sumiyoshi et al., 2013](#)). Dans ces deux situations, un changement d'antipsychotique sera nécessaire si les modifications posologiques ne sont pas suffisantes. Pour la cognition, il faut avoir recours à un antipsychotique à dose minimale efficace et ne pas l'associer dans la durée (sauf exception) à un correcteur ou à une benzodiazépine. Le principal effet des antipsychotiques sur les troubles cognitifs est ainsi indirect, à travers la réduction des troubles cognitifs secondaires. L'action sur les troubles cognitifs primaires est sujette à discussion, d'où l'importance d'associer des stratégies non médicamenteuses telles que la remédiation cognitive.

## **Efficacité des antipsychotiques dans les troubles psychotiques autres que la schizophrénie**

### **Syndrome schizophréniforme**

Le traitement du syndrome schizophréniforme (anciennement bouffée délirante aiguë) sera envisagé dans les recommandations concernant le traitement de la schizophrénie, en tant que traitement du premier épisode psychotique.

### **Délires chroniques non schizophréniques**

Le traitement du trouble délirant (ou paranoïa délirante) et de la psychose hallucinatoire chronique (considérée par les classifications actuelles comme appartenant à la schizophrénie) est conduit sur le modèle du traitement de la schizophrénie. Aucune étude contrôlée n'a été spécifiquement consacrée à ces troubles.

## **Efficacité des antipsychotiques dans les troubles bipolaires**

La place des antipsychotiques dans le traitement des troubles bipolaires a été considérablement modifiée par l'apparition des ASG. Ils sont employés dans le traitement aigu de la manie, dans les épisodes thymiques avec caractéristiques psychotiques et pour prévenir les épisodes. Leur profil de tolérance, plus favorable que celui des APG, a permis l'élargissement de l'utilisation des antipsychotiques dans de telles indications.

Plusieurs essais contrôlés conduits avec des APG ([Jeste et Dolder, 2004](#)) avaient auparavant montré l'efficacité et la sécurité d'utilisation de l'association entre un thymorégulateur et un antipsychotique dans le traitement de l'épisode maniaque. La prescription d'un APG à posologie généralement modérée est pertinente chez les patients présentant des caractéristiques psychotiques, une agitation ou un comportement perturbateur. Par contre, l'utilisation des APG à titre prophylactique n'est pas indiquée, du fait de leurs effets indésirables, du risque de déclenchement d'épisodes dépressifs, voire d'une induction de cycles rapides.

L'utilisation des ASG n'est pas soumise aux mêmes contraintes. De très nombreuses études contrôlées concernant le traitement des épisodes maniaques ont été mises en œuvre. De plus, d'autres travaux ont montré l'intérêt prophylactique des ASG.

L'étude observationnelle sur 12 semaines de Guille *et al.* (publiée en 2000 et citée dans [Jeste et Dolder, 2004](#)) avait déjà rapporté les effets de la clozapine



(210 mg/j, en moyenne), de l'olanzapine (11,7 mg) et de la rispéridone (1,7 mg), en traitement d'appoint du trouble bipolaire. Trois études ouvertes sont en faveur d'une efficacité antimaniaque de la clozapine. Des études de cas et des études rétrospectives apportent par ailleurs des arguments en faveur de l'utilisation préventive de la clozapine dans le trouble bipolaire. Toutefois, étant donné son profil d'effets indésirables (et en particulier le risque d'agranulocytose et l'abaissement du seuil épileptogène), l'utilisation de la clozapine est limitée à des cas résistants.

Une étude randomisée et contrôlée a comparé les effets de l'association de rispéridone (1 à 6 mg), d'halopéridol (2 à 12 mg) et de placebo à du lithium ou à du valproate dans la manie. Les symptômes maniaques ont été plus fortement réduits à 1 et 2 semaines, mais pas à 3 semaines chez les patients recevant de la rispéridone ou de l'halopéridol que chez ceux qui étaient sous placebo. Une revue systématique de la base Cochrane a inclus 6 essais cliniques concernant la rispéridone ( $n = 1\,343$ ) utilisée seule ou en association avec le lithium ou un anticonvulsivant, dans le traitement d'un épisode aigu de manie. Cette revue a montré la supériorité de la rispéridone sur le placebo et une efficacité similaire à l'halopéridol ([Rendell et al., 2006](#)). Un essai contrôlé randomisé effectué sur 3 semaines a montré une efficacité équivalente de la rispéridone et de l'olanzapine sur les symptômes maniaques et dépressifs ([Perlis et al., 2006](#)). Une étude clinique en double-aveugle sur 3 semaines a démontré l'efficacité de la palipéridone, dans sa forme à libération prolongée, chez les patients atteints d'épisodes maniaques ou mixtes ([Berwaerts et al., 2012a](#)).

Plusieurs études contrôlées en double aveugle ont été consacrées à l'utilisation de l'olanzapine dans le traitement des troubles bipolaires : deux contre placebo, une contre lithium, une contre halopéridol et une contre divalproate de sodium. Ces études montrent que l'olanzapine a une efficacité supérieure à celle du placebo, équivalente à celle du lithium (sur une étude à 4 semaines prenant en compte les scores totaux de la BPRS et de la Mania Scale), supérieure ou équivalente à celle de l'halopéridol (pas de différence significative entre les résultats des 2 antipsychotiques à 6 semaines, mais plus de rémissions à 12 semaines chez les patients résistants à 6 semaines) et supérieure à celle du divalproate de sodium (amélioration plus importante du score de l'YMRS et du nombre de patients répondeurs à 3 semaines) dans le traitement des épisodes maniaques. Toutefois, cette comparaison a fait l'objet de réserves car l'essai était très court et les doses de divalproate de sodium utilisées n'étaient probablement pas optimales. D'autres études (une étude contrôlée, des études ouvertes et des études rétrospectives) ont évalué l'efficacité de l'olanzapine en association avec les thymorégulateurs. Leurs résultats sont en faveur de l'intérêt de cette association dans le traitement de la manie et d'autres formes d'épisodes résistants (états mixtes, manie dysphorique, cycles rapides, etc.). Dans une étude contrôlée en

double-aveugle de 6 semaines ( $n = 202$ ), comparant l'ajout de l'olanzapine ou d'un placebo au divalproate de sodium chez des patients présentant des épisodes mixtes, l'olanzapine a entraîné une plus grande et plus rapide réduction des symptômes maniaques et dépressifs (Houston *et al.*, 2009). Des cas d'hypomanies ou de manies induites par l'olanzapine ont par ailleurs été rapportés. L'utilisation en prévention des récurrences maniaques et, dans une moindre mesure, des récurrences dépressives doit prendre en compte la prise de poids, le risque de diabète et le risque de dyskinésies tardives (certes faibles, mais plus élevés que dans la schizophrénie).

La quétiapine a fait l'objet d'une étude contrôlée contre placebo montrant un bénéfice significatif apporté par son adjonction au valproate chez 30 adolescents présentant un épisode maniaque ou mixte. Une analyse groupée de deux essais cliniques randomisés en monothérapie ( $n = 403$ ) a montré de meilleurs taux de rémission à trois semaines et à douze semaines sous quétiapine que sous placebo (Ketter *et al.*, 2007). Des résultats similaires concernent l'ajout de la quétiapine ou d'un placebo à l'association lithium + divalproate de sodium sur une période allant de 3 à 6 semaines (Sussman *et al.*, 2007). Une revue de l'efficacité de la quétiapine a conclu à sa supériorité par rapport au placebo et à une efficacité au moins équivalente à celle du lithium ou de l'halopéridol (Brahm *et al.*, 2007).

Un essai multicentrique de grande ampleur (397 patients maniaques) contre placebo a mis en évidence un effet antimaniaque significatif de la ziprasidone en monothérapie à la posologie de 80 à 160 mg par jour. La ziprasidone a également été comparée au placebo et à l'halopéridol dans une étude contrôlée randomisée de 12 semaines. L'amélioration du score de manie et du taux de réponse à trois semaines était supérieure pour les deux traitements actifs par rapport au placebo, mais l'halopéridol était significativement plus efficace que la ziprasidone. Durant les neuf semaines suivantes, les réponses aux deux traitements actifs se sont maintenues pour la majorité des patients, mais la ziprasidone a été mieux tolérée et a entraîné moins d'arrêts de traitement (Vieta *et al.*, 2010a).

Deux études contrôlées randomisées de trois semaines ont démontré l'efficacité de l'asénapine en monothérapie dans les épisodes aigus de manie (McIntyre *et al.*, 2009a et 2010a). Cet effet bénéfique a perduré dans les deux phases d'extension de 9 et 40 semaines (McIntyre *et al.*, 2009b et 2010b). Dans un essai contrôlé randomisé de 12 semaines comparant l'aripiprazole en monothérapie à l'halopéridol et au placebo dans le traitement des épisodes maniaques, l'amélioration significative du score de la Young Mania Rating Scale (YMRS) à 3 semaines a été de 12 points sous aripiprazole, 12,8 sous halopéridol et 9,7 sous placebo. Ces résultats se sont maintenus jusqu'au bout des 12 semaines (Young *et al.*, 2009).

De nombreuses études ont également comparé l'efficacité des bi-thérapies dans les épisodes maniaques. Une méta-analyse de 8 études ( $n = 1\,124$ ) a montré une réduction plus importante (Relative risk RR: 4,4 IC 95 % : 2.74,

6.07) du score à la Young Mania Rating Scale (YMRS) lors de l'association d'halopéridol, d'olanzapine, de rispéridone ou de quétiapine au lithium ou au divalproate de sodium comparativement à l'un de ces thymorégulateurs en monothérapie (Smith *et al.*, 2007). Une étude randomisée contrôlée sur 6 semaines a montré que l'ajout d'aripiprazole chez 384 patients non efficacement contrôlés par lithium ou divalproate de sodium était significativement plus efficace que l'ajout d'un placebo dès la première semaine. Au bout des six semaines, les taux de réponse et de rémission étaient significativement plus élevés avec l'aripiprazole qu'avec le placebo (Vieta *et al.*, 2008). Une extension en ouvert de cet essai à 46 semaines a rapporté que l'ajout d'aripiprazole au lithium ou au divalproate de sodium avait amélioré la manie mais pas la dépression (Vieta *et al.*, 2010b). Une étude contrôlée randomisée de 12 semaines a démontré une diminution des symptômes maniaques avec adjonction d'asénapine au lithium ou au valproate par rapport à l'adjonction de placebo, à la 3<sup>e</sup> et à la 12<sup>e</sup> semaines. Parmi les 318 patients inclus, 71 ont terminé la prolongation de l'étude à la 52<sup>e</sup> semaine : les scores de manie étaient alors améliorés dans les bras asénapine et placebo (Calabrese, 2010). Cependant, les études ayant évalué l'efficacité antimaniaque des antipsychotiques n'ont pas différencié l'effet sur l'agitation psychomotrice de l'effet sur l'humeur proprement dite et la question de l'efficacité spécifiquement antimaniaque des antipsychotiques reste posée (Bourin et Thibaut, 2014).

L'efficacité des antipsychotiques dans la dépression bipolaire a également été étudiée. L'intérêt d'associer un antipsychotique au traitement antidépresseur dans la mélancolie délirante a été mis en évidence par les méta-analyses conduites dès les années 1980 (citées dans Jeste et Dolder, 2004) : les patients bénéficiant de l'association d'un antidépresseur tricyclique à un APG tiraient un bénéfice de cette association par rapport à ceux qui ne recevaient que l'un de ces deux médicaments. Plus tard, il a été mis en évidence que l'association inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)-antipsychotique était également efficace, mais moins pourvoyeuse d'effets indésirables. En ce qui concerne l'utilisation des ASG, les données de la littérature ne permettent pas de conclure à une hypothétique utilité de la clozapine ou de la rispéridone dans la mélancolie délirante. L'olanzapine a été utilisée avec succès, seule ou en association, dans cette indication. Son utilisation en association avec la fluoxétine a également été évaluée en double aveugle dans la dépression résistante. Une méta-analyse de 19 études incluant principalement la quétiapine (5 essais) et la lamotrigine (6 essais) mais également l'olanzapine, l'aripiprazole, le lithium, le divalproate de sodium et la paroxétine, a montré que les réductions les plus importantes du score à la Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) étaient observées avec l'association olanzapine-fluoxétine ou avec la quétiapine en monothérapie. L'association olanzapine-fluoxétine a également été associée au plus fort risque de développer une hypercholestérolémie et une prise de poids. Dans cette méta-analyse, l'aripiprazole, le

lithium, la lamotrigine et la paroxétine n'ont pas montré de supériorité par rapport au placebo (Vieta *et al.*, 2010c). L'efficacité de la lamotrigine a cependant été rapportée par une autre méta-analyse. Deux études ont montré l'absence de supériorité de la paroxétine sur le placebo dans la dépression bipolaire (Shelton *et al.*, 2004 Sachs *et al.*, 2007). Une étude en double-aveugle a comparé l'efficacité en monothérapie de la quétiapine LP au placebo chez les patients bipolaires type 1 ou 2, avec ou sans cycles rapides, sur une durée de huit semaines. La quétiapine a montré une plus forte amélioration des symptômes de la dépression que le placebo dès le 7<sup>e</sup> jour et jusqu'à la fin de l'étude (Suppes *et al.*, 2010). Les résultats d'une étude ouverte sur 39 patients bipolaires de type 1 ou 2 sont en faveur de l'intérêt d'associer la quétiapine à la lamotrigine dans les dépressions résistantes (Ahn *et al.*, 2001). Deux essais cliniques en double-aveugle d'une durée de 6 semaines chacun ont montré l'efficacité de la lurasidone en monothérapie ou associé au lithium ou au valproate dans les dépressions bipolaires. L'amélioration des symptômes dépressifs était présente dès la deuxième semaine avec la lurasidone en monothérapie. Dans l'autre étude, le fait d'associer de la lurasidone au thymorégulateur a réduit l'anxiété et les difficultés fonctionnelles et a amélioré la qualité de vie des patients (Loebel *et al.*, 2012a et 2012b).

Une revue systématique de 34 études cliniques sur la prévention des rechutes chez les patients bipolaires a montré l'efficacité de l'olanzapine, de l'aripiprazole et du lithium dans la prévention des rechutes d'épisodes maniaques. Cependant, l'aripiprazole et l'olanzapine ne se sont pas révélés efficaces pour le trouble bipolaire de type 1 (Beynon *et al.*, 2009). Un suivi sur deux ans (étude EMBLEM, European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication) de 1 076 patients traités par olanzapine en monothérapie ou en bithérapie a mis en évidence un taux de rechute significativement inférieur chez les patients traités en monothérapie ; aucune différence n'a été observée en termes de taux d'amélioration ou de rémission des symptômes, la bithérapie ayant entraîné plus de tremblements et de polyuries mais une prise de poids plus faible (Gonzalez-Pinto *et al.*, 2011).

La palipéridone LP par voie orale (non disponible en France) a montré sa supériorité par rapport au placebo pour retarder l'apparition d'une récurrence maniaque – mais pas dépressive – d'un trouble bipolaire. La palipéridone s'est montrée moins efficace que l'olanzapine dans cette étude, mais elle a été mieux tolérée (Berwaerts *et al.*, 2012b).

L'ensemble de ces résultats, dont certains sont contradictoires, est en faveur de l'utilisation de certains ASG. En 2013, le Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) et l'International Society for Bipolar Disorders (ISBD) ont produit des recommandations concernant la prise en charge du trouble bipolaire (Yatham *et al.*, 2013). En ce qui concerne la place des antipsychotiques dans ces prises en charge, le CANMAT et l'ISBD recommandent d'utiliser la voie orale afin de contrôler rapidement la situation urgente que représente un épisode aigu de manie. La rispéridone, l'olanzapine et la

quétiapine sont recommandées en première intention. En cas de refus du traitement per os, des injections intramusculaires d'olanzapine, d'aripiprazole, de ziprasidone voire d'halopéridol associé à une benzodiazépine sont à envisager. Les benzodiazépines ne doivent pas être utilisées en monothérapie mais elles sont utiles en tant qu'adjuvants pour augmenter la sédation des patients agités. De nouvelles données sont venues conforter l'intérêt du divalproate de sodium par voie orale et du valproate intraveineux pour agir rapidement sur des manifestations maniaques aiguës.

Le CANMAT recommande en première intention pour traiter les phases maniaques des patients bipolaires de type 1 : le lithium, le divalproate, l'olanzapine, la rispéridone, la quétiapine, l'aripiprazole, la ziprasidone, l'asénapine et la palipéridone LP (non disponible en France) en monothérapie. La rispéridone, la quétiapine, l'olanzapine, l'aripiprazole, et l'asénapine peuvent être associés, en première intention, avec le lithium ou le divalproate. L'halopéridol peut être utilisé en monothérapie, mais il n'est recommandé qu'en deuxième intention. La clozapine n'est utilisée qu'en troisième intention. Les épisodes dépressifs des patients bipolaires de type 1 doivent être traités en première intention par le lithium, la lamotrigine ou la quétiapine en monothérapie. L'olanzapine peut également être utilisée en première intention en association avec un ISRS, à l'exception de la paroxétine. La lurasidone est conseillée en deuxième intention en monothérapie ou associée au lithium ou au divalproate ; il en est de même pour la quétiapine en association avec un ISRS, à l'exception de la paroxétine. L'ensemble des autres ASG est recommandé en troisième intention à l'exception de la ziprasidone et de l'aripiprazole qui ne sont pas recommandés dans le traitement des épisodes dépressifs des patients bipolaires de type 1.

Il paraît rationnel que le traitement qui a été efficace pendant la phase aiguë continue à l'être durant la phase d'entretien. Cependant, sur la base des résultats des essais cliniques, le CANMAT recommande d'utiliser en première intention – en monothérapie – le lithium, le divalproate, l'olanzapine et la quétiapine pour prévenir les rechutes maniaques et dépressives, l'aripiprazole et la rispéridone en injection retard pour prévenir les rechutes maniaques et la lamotrigine pour prévenir les rechutes dépressives. La quétiapine, la rispéridone en injection retard, l'aripiprazole et la ziprasidone sont également conseillées en première intention en association avec le lithium ou le divalproate pour la prévention des accès du trouble bipolaire. L'olanzapine en association avec le divalproate, le lithium ou la fluoxétine, n'est recommandée qu'en deuxième intention, à l'instar de l'association rispéridone orale-lithium. L'asénapine n'est recommandée qu'en troisième intention du fait d'un manque de données.

La prédominance des symptômes dépressifs chez les patients bipolaires de type 2 contribue au faible nombre d'études réalisées autour du traitement des épisodes d'hypomanie. Cependant, les recommandations de prise en charge des épisodes maniaques s'appliquent aux épisodes hypomaniaques. La quétiapine est le traitement de première intention des états dépressifs des patients

bipolaires de type 2. Tous les ASG en association avec un antidépresseur sont recommandés en deuxième intention dans cette population. Le traitement d'entretien recommandé en première intention est une monothérapie comprenant le lithium, la lamotrigine ou la quétiapine. Les autres ASG en association avec un antidépresseur sont recommandés en deuxième intention.

**Tableau 5.2** Traitement de première ligne des troubles bipolaires (CANMAT, 2013).

	Phase	Traitement de première intention
Bipolaire type 1	Episode aigu de manie (situation d'urgence)	<u>Per os</u> : rispéridone, olanzapine ou quétiapine  <u>IM si nécessité</u> : olanzapine, aripiprazole, ziprasidone voire halopéridol +/- benzodiazépine
	Phase maniaque	<u>Monothérapie</u> : lithium, divalproate LI ou LP, olanzapine, rispéridone, quétiapine, aripiprazole, ziprasidone, asénapine et palipéridone LP (non disponible en France)  <u>Associé au lithium ou au divalproate</u> : rispéridone, quétiapine, olanzapine, aripiprazole ou asénapine
	Episode dépressif	<u>Monothérapie</u> : lithium, lamotrigine, quétiapine
		<u>Bithérapie</u> : lithium ou divalproate + ISRS(a), olanzapine + ISRS(a), lithium + divalproate, lithium ou divalproate + bupropion
	Traitement d'entretien	<u>Monothérapie</u> : lithium, lamotrigine (b), divalproate, olanzapine, quétiapine, rispéridone IM(c), aripiprazole(c).
		<u>Associé au lithium ou au divalproate</u> : quétiapine, rispéridone IM(c), aripiprazole(c), ziprasidone(c)
Bipolaire type 2	Phase hypomaniaque	Recommandations identiques aux épisodes maniaques
	Episode dépressif	Quétiapine
	Traitement d'entretien	Lithium, lamotrigine ou quétiapine.

IM : intramusculaire, LI : Libération immédiate, LP : Libération prolongée, ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

(a) : Exceptée la paroxétine, (b) : Efficacité limitée dans la prévention des rechutes maniaques, (c) : Principalement pour la prévention des manies.

## Indications et efficacité des antipsychotiques en dehors de la schizophrénie, des autres troubles psychotiques et des troubles bipolaires

À l'exception des démences et de l'épisode dépressif majeur, peu d'études contrôlées en double aveugle concernant les ASG ont été conduites en dehors de la schizophrénie et des troubles bipolaires. Les études réalisées

étaient souvent ouvertes et elles ont impliqué de petits échantillons : il est donc difficile d'en tirer des conclusions définitives.

## Troubles psychotiques et agitation dans les démences

L'utilisation des APG et des ASG dans le traitement des symptômes psychotiques associés à la démence et des troubles comportementaux voire de l'agitation qui en découlent a fait l'objet de nombreuses publications et plusieurs revues ont été écrites sur ce sujet (voir [Jeste et Dolder, 2004](#)). L'efficacité des différents antipsychotiques sur ces manifestations étant comparable, le choix d'un produit découle donc de ses effets secondaires. Il est, en particulier, important de limiter le recours à des antipsychotiques ayant des propriétés anticholinergiques, susceptibles d'aggraver l'expression clinique d'une démence.

La rispéridone a fait l'objet de nombreuses publications apportant des arguments en faveur de son efficacité (*versus* placebo ou *versus* halopéridol pendant 6 à 12 semaines) dans cette indication. Dans la démence à corps de Lewy, les antipsychotiques sont, en règle générale, mal tolérés ; cependant quelques cas isolés soulignent la bonne tolérance de la rispéridone ou de l'olanzapine dans cette indication. Plusieurs études contrôlées ont montré l'efficacité de l'olanzapine (*versus* placebo pendant 6 semaines) et de la quétiapine (2 études en ouvert seulement, d'une durée de 1 an) dans cette indication. Les doses prescrites sont plus faibles que celles utilisées dans le traitement des schizophrénies.

Une revue de la base de données Cochrane sur l'utilisation des antipsychotiques atypiques pour traiter l'agressivité et la psychose dans la maladie d'Alzheimer est parue en 2006. Dans les cinq essais pris en compte, seules la rispéridone et l'olanzapine se sont montrées efficaces pour traiter l'agressivité. Une amélioration significative des symptômes psychotiques a été observée sous rispéridone. Cependant, les patients sous rispéridone et olanzapine ont présenté une incidence significativement plus élevée d'évènements cérébrovasculaires indésirables graves et d'effets secondaires extrapyramidaux ([Ballard et al., 2006](#)). Une augmentation du risque de chutes, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et de décès a été mise en évidence chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par APG ou ASG. Pour 1 000 patients avec troubles du comportement traités par antipsychotiques pendant 12 semaines, 100 AVC – dont la moitié d'intensité sévère – et 80 personnes avec troubles de la marche – et donc des chutes potentielles – ont été observés (HAS, 2012b).

Une revue de 9 études, parue en 2013, a comparé l'arrêt à la poursuite des antipsychotiques au long cours dans le traitement des troubles comportementaux (agitation, agressivité, anxiété, apathie etc.) des personnes âgées souffrant de démence. Les données indiquent que l'arrêt des antipsychotiques chez les personnes atteintes de démence n'entraîne pas d'effet néfaste

sur le comportement. Par contre, chez les patients atteints de symptômes psychiatriques sévères, en particulier psychotiques, ayant bien répondu à un traitement antipsychotique, l'arrêt de celui-ci est associé à un risque accru de rechute ([Declercq et al., 2013](#)).

## À retenir

### Traitement des manifestations psychocomportementales des démences par les antipsychotiques

La HAS (2009) recommande de n'utiliser les antipsychotiques dans un contexte de démence que chez des patients présentant des symptômes psychotiques associés ou un comportement agité avec détresse significative. Il faut alors discuter du rapport bénéfices/risques, surveiller l'évolution des fonctions cognitives, quantifier régulièrement les symptômes cibles, prendre en compte l'impact iatrogène, avoir recours à une posologie faible instaurée très progressivement, et limiter la durée du traitement.

Ainsi, l'utilisation au long cours d'un antipsychotique n'est pas indiquée dans les troubles du comportement chez les patients atteints de démence. Seules les manifestations psychotiques avérées relèvent d'un traitement par antipsychotique au long cours ([HAS, 2012b](#)).

## Épisode dépressif majeur

Une revue de 28 études cliniques portant sur 8 467 patients a comparé l'efficacité dans le trouble dépressif majeur et la dysthymie par rapport au placebo de 5 ASG (amisulpride, aripiprazole, olanzapine, quétiapine et rispéridone) seuls ou combinés à des antidépresseurs ([Komossa et al., 2010](#)). Les résultats sont en faveur d'une réduction des symptômes de dysthymie par l'amisulpride, aucune différence notable n'ayant été observée dans la dépression majeure. L'aripiprazole combinée à des antidépresseurs pourrait favoriser la réduction des symptômes dépressifs. L'olanzapine seule n'a pas montré d'intérêt dans le traitement de la dépression par rapport aux antidépresseurs ni au placebo, mais elle pourrait apporter un bénéfice lorsqu'elle est associée à un antidépresseur. Les données concernant la quétiapine ont révélé des bénéfices par rapport au placebo lorsqu'elle était utilisée seule ou en association, mais elle ne s'est pas montrée supérieure à la duloxétine en terme de réduction des symptômes. De légers bénéfices de la rispéridone en association à un antidépresseur ont été observés en termes de réduction des symptômes, mais sur de faibles échantillons. La tolérance des ASG n'a pas été très favorable dans ces études, en particulier du fait de la sédation, de la prise de poids et de l'hyperprolactinémie qu'ils entraînent.



## Troubles du comportement

Les formes injectables des antipsychotiques sont indiquées dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité intervenant au cours des psychoses aiguës et chroniques de l'adulte. Le tiapride est indiqué dans les états d'agitation et d'agressivité, notamment chez les sujets âgés et éthyliques.

La lévomépromazine a l'indication dans le traitement des troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité. Une analyse de 8 études cliniques randomisées (7 concernant la rispéridone et une la quétiapine) réalisée par la revue Cochrane ([Loy et al., 2012](#)), est en faveur d'une réduction de l'agressivité et des troubles des conduites chez les enfants de 5 à 18 ans, après 6 semaines de traitement par rispéridone. Cet effet perdure jusqu'à six mois et le traitement est bien toléré, mis à part une prise de poids moyenne de 2,37 kg (n = 138, IC entre 0,26 et 4,49). Il n'existe actuellement pas d'argument scientifique étayant l'utilisation de la quétiapine dans les troubles du comportement perturbateurs chez les enfants et les adolescents. La sélection des sujets de ces études, volontaires pour y participer, constitue un biais potentiel. Ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence. Aucune recherche n'a été conduite chez les moins de 5 ans. Seule la rispéridone a l'AMM en France pour le traitement de l'agressivité persistante chez les enfants de plus de 5 ans.

## Anxiété

La cyamémazine (comprimés de Tercian® à 25, 100 mg et solution buvable), l'halopéridol (comprimés d'Haldol® à 1 mg et solution buvable à 0.5 mg/ml), le sulpiride (solution buvable et gélules de Dogmatil® à 50 mg) sont indiqués dans les états anxieux en cas d'inefficacité des thérapeutiques habituelles. La cyamémazine (Tercian®) et la lévomépromazine (Nozinan®) sont en outre indiquées en association avec un traitement antidépresseur dans le traitement des dépressions sévères. Ces médicaments sont actuellement peu utilisés dans de telles indications, du fait de leurs effets indésirables potentiels. Lorsqu'ils sont employés, il faut avoir recours à la posologie et à la durée les plus faibles possible.

## Troubles envahissants du développement (TED)

Les psychotropes doivent être prescrits de manière exceptionnelle chez les enfants et adolescents avec TED, leur prescription devant être systématiquement temporaire ([Ching et al., 2012](#) ; HAS, 2012a ; [Pappadopoulos et al., 2003](#) ; [Schur et al., 2003](#)).

Selon les *Treatment Recommendations for the Use of Antipsychotics for Aggressive Youth-TRAAY* ([Pappadopoulos et al., 2003](#) ; [Schur et al., 2003](#)), l'efficacité

de la rispéridone pour atténuer l'agressivité de l'enfant et de l'adolescent ne s'appuie pas sur des données solides. Elles incitent à prendre en compte les effets secondaires associés à la rispéridone que sont la prise de poids, les effets extrapyramidaux, l'augmentation du taux de prolactine et le risque de priapisme. De ce fait, les TRAAY préconisent de n'avoir recours à la rispéridone (et aux antipsychotiques en général) qu'en seconde intention lors de la prise en charge de l'agressivité. Celle-ci doit privilégier les interventions psychosociales ou éducatives. Il est, de plus, recommandé d'interrompre la prescription d'antipsychotiques au-delà de 6 mois chez les enfants et adolescents ne présentant plus de comportements agressifs.

Certains antipsychotiques peuvent toutefois être prescrits dans le traitement des troubles du comportement des personnes avec autisme. Seuls l'halopéridol, la rispéridone et l'aripiprazole ont fait l'objet de quelques études contrôlées randomisées en double aveugle chez des enfants ou adolescents souffrant d'autisme. Pendant les 10 à 12 semaines de suivi qu'a comporté la grande majorité des études, ces trois antipsychotiques ont montré des bénéfices en termes de réduction de l'irritabilité, des stéréotypies et de l'hyperactivité.

## Tics et syndrome de Gilles de la Tourette

Les antipsychotiques sont efficaces dans le traitement des tics et du syndrome de Gilles de la Tourette. Le tiapride (Tiapridal®) est indiqué pour le traitement des tics du syndrome de Gilles de la Tourette. L'halopéridol (Haldol®) est réputé efficace dans cette indication. Il agit sur l'ensemble des tics. De son côté, la rispéridone (Risperdal®) permettrait de diminuer plus spécifiquement la fréquence et la sévérité des tics moteurs et phoniques.

L'utilisation des antipsychotiques dans ces indications date du début des années 1960. L'halopéridol, qui était autrefois employé en première intention en pratique courante, a été supplanté malgré son efficacité par d'autres antipsychotiques ayant un meilleur profil de tolérance. La prescription doit tenir compte de l'ensemble de la symptomatologie du patient. La rispéridone, l'aripiprazole, le tiapride, le sulpiride et éventuellement le pimozide (en prenant en compte ses effets cardiaques) sont les antipsychotiques les plus utilisés dans le traitement des tics. L'existence d'obsessions ou de compulsions et la présence de symptômes dépressifs associés, nécessitent le recours à des antidépresseurs. Des auteurs ont également utilisé avec succès la ziprasidone chez un patient ayant pris du poids sous tiapride.

## Troubles du comportement et symptômes psychotiques chez le parkinsonien

Contrairement aux APG, certains ASG peuvent être utilisés lors de l'apparition de symptômes psychotiques chez les patients souffrant de maladie

de Parkinson traités par agonistes dopaminergiques ou par L-dopa, après élimination d'une cause infectieuse, toxique ou métabolique et tentative de diminution des thérapeutiques antiparkinsoniennes (Seppi *et al.*, 2011). La clozapine est la principale molécule recommandée. Elle a en effet démontré son efficacité et elle est la mieux tolérée du point de vue extrapyramidal. Le risque d'agranulocytose (0,38 %) qui n'est pas dépendant de la dose prescrite et la surveillance qui en découle limitent néanmoins son utilisation. Par ailleurs, la sialorrhée, la sédation et l'hypotension orthostatique (à l'origine d'« étourdissements ») sont rapportés dans les essais cliniques, malgré les plus faibles posologies employées que dans la schizophrénie. La rispéridone n'est pas bien supportée par les parkinsoniens, qui se plaignent qu'elle entraîne somnolence, sialorrhée, vertiges, palpitations, constipation, crampes et incontinence urinaire ; elle peut aussi causer une hypotension artérielle, une confusion, un syndrome dépressif et une aggravation des symptômes parkinsoniens (Fernandez *et al.*, 2003). L'olanzapine n'est pas recommandée du fait d'un doute sur son efficacité dans cette indication et d'un risque de détérioration motrice. En raison de données contradictoires sur son efficacité et des biais méthodologiques affectant les études concernées, la quétiapine n'a pas définitivement fait la preuve de son efficacité dans le traitement des symptômes psychotiques chez les parkinsoniens. Les principaux effets indésirables rapportés sont la sédation et l'hypotension artérielle. The Movement Disorder Society recommande donc en première intention la clozapine et en deuxième intention la quétiapine, au vu de son efficacité supposée et de la sécurité apportée sans surveillance particulière. Ces recommandations ne valent que pour le traitement à court terme des manifestations psychotiques chez le parkinsonien car aucun essai clinique n'a dépassé 22 semaines.

## Troubles obsessionnels compulsifs

Du fait de leurs propriétés antidopaminergiques, les antipsychotiques sont parfois utilisés dans les formes résistantes de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) en association avec les antidépresseurs sérotoninergiques. L'adjonction de rispéridone à faible dose (1 à 4 mg/jour), d'halopéridol (en moyenne 6 mg/jour), d'olanzapine et de quétiapine aux antidépresseurs sérotoninergiques a été proposée dans les formes résistantes de TOC. Une méta-analyse des résultats des essais contrôlés (Dold *et al.*, 2013) montre que seule l'utilisation de la rispéridone est significativement efficace, mais non celle de l'olanzapine et de la quétiapine. Les résultats concernant l'aripiprazole et l'halopéridol sont incohérents. Au total, il paraît donc pertinent d'avoir plutôt recours à la rispéridone lorsqu'il est nécessaire de compléter de manière pharmacologique l'action des ISRS dans les TOC résistants, c'est-à-dire lorsque les symptômes résistent à l'association ISRS-thérapies cognitivo-comportementales (TCC). L'association ISRS-TCC est

d'ailleurs en moyenne plus efficace que l'association ISRS-risperidone selon les résultats d'un essai clinique contrôlé (Simpson *et al.*, 2013). Enfin la rispéridone, à l'instar de la clozapine et de l'olanzapine, pourrait majorer les symptômes obsessionnels chez des patients souffrant de schizophrénie.

## Références

- Ahn YM, Nam JY, Culver JL, Marsh WK, Bonner JC, Ketter TA. Lamotrigine plus quétiapine combination therapy in treatment-resistant bipolar depression. *Ann Clin Psychiatry* 2011;23:17-24.
- Arato M, O'Connor R, Meltzer HY. A 1-year, double-blind, placebo controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia; The ziprasidone extended use in chronic schizophrenia (ZEUS) Study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:207-15.
- Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Leucht S. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov;10(11). CD006633. doi : 10.1002/14651858.CD006633.pub2.
- Ayuso-Gutierrez JL, del Rio Vega JM. Factors influencing relapse in the long-term course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;28:199-206.
- Ballard CG, Waite J, Birks J. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(Issue 1). Art. CD003476.
- Berwaerts J, Xu H, Nuamah I, Lim P, Hough D. Evaluation of the efficacy and safety of paliperidone extended-release in the treatment of acute mania: a randomized, double-blind, dose-response study. *J Affect Disord* 2012;136:e51-60.
- Berwaerts J, Melkote R, Nuamah I, Lim P. A randomized, placebo and active-controlled study of paliperidone extended-release as maintenance treatment in patients with bipolar I disorder after an acute manic or mixed episode. *J Affect Disord* 2012;138:247-58.
- Beynon S, Soares-Weiser K, Woolacott N, Duffy S, Geddes JR. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials. *J Psychopharmacol* 2009;23:574-91.
- Bourin M, Thibaut F. Can antipsychotic agents be considered as real antimanic treatments? *Front Psychiatry* 2014;5:60.
- Brahm NC, Gutierrez SL, Carnahan RM. Quetiapine for acute mania in bipolar disorder. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1045-53.
- Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, Carpenter WT Jr. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151(1):20-6.
- Calabrese J, Stet L, Kotari H, *et al.* Asenapine as adjunctive treatment for bipolar mania: a placebo-controlled 12-week study and 40-week extension. *Eur Psychiatry* 2010;25(Suppl.1):1447.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common drug review of lurasidone. In CADTH website, Canada. Disponible sur <http://www.cadth.ca>. janvier 2014.
- Carney MW. A 5-year follow-up study of chronic schizophrenics treated with clopen-thixol decanoate. *Pharmatherapeutica* 1984;4(1):57-63.

- Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Alphas LD. Treatment of negative symptoms. *Schizophr Bull* 1985;11:440-52.
- Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988;145(5):578-83.
- Chakos M, Kieberman 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* 2001;158:518-26.
- Ching H, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. CD009043. DOI : 10.1002/14651858.CD009043.pub2.
- Coryell W, Miller DD, Perry PJ. Haloperidol plasma levels and dose optimization. *Am J Psychiatry* 1998;155:48-53.
- Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry* 1980;137:383-6.
- Currane MP, Perry CM, Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* 2001;61(14):2123-50.
- Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of rispéridone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002;346:16-22.
- Davis JM, Andriukaitis S. The natural course of schizophrenia and effective maintenance drug treatment. *J Clin Pharmacol* 1986;5:2-10.
- Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(2):192-208.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:553-64.
- 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.
- Davis JM, Schyve PM, Pavkovic I. Clinical and legal issues in neuroleptic use. *Clin Neuropharmacol* 1983;6(2):117-28.
- Davis JM, Matalon L, Watanabe MD. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs* 1994;47:741-73.
- Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AIM, van Driel ML, Christiaens T. Withdrawal *versus* continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(Issue 3.). Art. CD007726.
- Delay J, Deniker P. Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments antipsychotiques. In: *Psychotropic drugs*. Amsterdam: Elsevier; 1957. p. 485-501.
- Delay J, Deniker P. Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. Paris: Masson; 1961.
- Dold M, Aigner M, Lanzenberger R, Kasper S. Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16:557-74.
- Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease: safety considerations. *Drug Saf* 2003;26:643-59.
- Franck N, Fromager F, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques. *EMC-Psychiatrie* 2015; 37-860-B-10.
- Geddes J, Freemantle Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321:1371-6.

- Goldberg SC. Negative and deficit symptoms in schizophrenia do respond to neuroleptics. *Schizophr Bull* 1985;11:453-6.
- Gonzalez-Pinto A, Vieta E, Reed C, *et al.* Effectiveness of olanzapine monotherapy and olanzapine combination treatment in the long term following acute mania results of a two year observational study in bipolar disorder (EMBLEM). *J Affect Disord* 2011;131:320-9.
- Häfner H, Maurer K. Epidemiology of positive and negative symptoms in schizophrenia. In : *Contemporary issues in the treatment of schizophrenia*. Ed Shrikui C, Nasrallah HA. Pub Am Psychiatric Press. 1995 :125-154.
- Hansen A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz W, *et al.* Guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2012;13:318-78.
- Hansen A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz W, *et al.* Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2013;14:2-44.
- HAS. Maladies d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. Recommandations de bonne pratique 2009. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie\\_dalzheimer-troubles\\_du\\_comportement\\_perturbateurs-argumentaire.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-argumentaire.pdf).
- HAS. Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent. Recommandations de bonne pratique 2012a. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/autisme\\_enfant\\_reco2clics\\_vd.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/autisme_enfant_reco2clics_vd.pdf).
- HAS. Neuroleptiques chez le malade Alzheimer. IPC AMI n°1, 2012b. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/ipc\\_ami\\_pmsa\\_part8\\_biblio.vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/ipc_ami_pmsa_part8_biblio.vf.pdf).
- Hogarty GE, Ulrich RF, Mussare F, Aristigueta N. Drug discontinuation among long term, successfully maintained schizophrenic outpatients. *Dis Nerv Syst* 1976;37:494-500.
- Houston JP, Tohen M, Degenhardt EK, Jamal HH, Liu LL, Ketter TA. Olanzapine-divalproex combination *versus* divalproex monotherapy in the treatment of bipolar mixed episodes: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1540-7.
- Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine in treatment-resistant schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 1988;24(1):62-7.
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371(9618):1085-97.
- Ketter TA, Jones M, Paulsson B. Rates of remission/euthymia with quetiapine monotherapy compared with placebo in patients with acute mania. *J Affect Disord* 2007;100(Suppl.1):S45-53.
- Jeste DV, Dolder CD. Treatment of non-psychotic disorders: focus on atypical antipsychotics. *J Psychiatr Res* 2004;38:73-103.
- Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, *et al.* Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second-*vs* first-generation antipsychotic

- drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(10):1079-87.
- Keefe RS, Silva ZG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: A review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999;25(2):201-22.
- Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, *et al.* Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double blind trial of olanzapine *versus* low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry* 2004;161(6):985-95.
- Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(Issue 12.). Art. CD008121. DOI: 10.1002/14651858.CD008121.pub2.
- Kujawa M, Saha AR, Ingenito GG, *et al.* Aripiprazole for long-term maintenance treatment of schizophrenia (abstract no, P. 4. E. 032). In *J Neuropsychopharmacol* 2002.
- Lehman FA, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon KB, Goldberg R, *et al.* The schizophrenia patient outcomes research team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull* 2004;30(2):193-216.
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quétiapine, rispéridone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;51-68.
- Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1581-9.
- 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* 2009;373(9657):31-41.
- 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* 2009;166(2):152-63.
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. CD008016. DOI: 10.1002/14651858.CD008016.pub2.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382(9896):951-62.
- Lieberman JA, Alvir JM, Korean A, Geisler S, Chakos M, Sheitman R, *et al.* Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996;14(S3):13-21.
- Lieberman JA, Stroup TS, Mcevoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353(12):1209-23.
- Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, *et al.* Lurasidone monotherapy for the treatment of bipolar I depression: results of a 6-Week, double-blind, placebo-controlled study. Philadelphia, PA: American Psychiatric Association; 2012.

- Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, *et al.* Lurasidone adjunctive to lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: results of a 6-Week, double-blind, placebo-Controlled. Philadelphia, PA: American Psychiatric Association; 2012.
- Loy JH, Merry SN, Hetrick SE, Stasiak K. Atypical antipsychotics for disruptive behaviour disorders in children and youths. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;(Issue 9). Art. CD008559. DOI: 10.1002/14651858.CD008559.pub2.
- Manchanda R, Chue P, Malla A, Tibbo P, Roy MA, Williams R, *et al.* Long-acting injectable antipsychotics: evidence of effectiveness and use. Can J Psychiatry 2013;58:5S-13S.
- Marder SR, Van Putten T, Mintz J, Lebell M, McKenzie J, May PR. Low-and conventional-dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate. Two-year outcome. Arch Gen Psychiatry 1987;44(56):518-21.
- McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. Treatment of schizophrenia 1999. The expert consensus guideline series. J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl.11):3-80.
- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. Bipolar Disord 2009;11:673-86.
- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine *versus* olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. Bipolar Disord 2009;11:815-26.
- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Affect Disord 2010;122:27-38.
- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. J Affect Disord 2010;126:358-65.
- Meltzer HY. Dimensions of outcome with clozapine. Br J Psychiatry Suppl 1992;17:46-53.
- Möller HJ. Management of the negative symptoms of schizophrenia. CNS drugs 2003;17(11):793-823.
- Möller HJ, Gagliano CA, Addington DE, Von Knorring L, Torres-Plank JF, Gaussares C. Long-term treatment of chronic schizophrenia with risperidone: an open-label, multicenter study of 386 patients. Int Clin Psychopharmacol 1998;13(3):99-106.
- Moncrieff J. Clozapine v. conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a re-examination. Br J Psychiatry 2003;183:161-6.
- National Institute for Health and Care Excellence. National Clinical Guideline Number 178. In NICE website, Royaume-Uni. Disponible sur, <http://www.nice.org.uk,2014>.
- National Institute of Health Psychopharmacology Service Center Collaborative Study. Group. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1964;10:246-61.
- Pappadopoulos E, Macintyre IJ, Crismon ML, Findling RL, Malone RP, Derivan A, *et al.* Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAY). Part II. PS. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003;42:145-61.
- Perlis RH, Baker RW, Zarate CA Jr, *et al.* Olanzapine *versus* risperidone in the treatment of manic or mixed States in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. J Clin Psychiatry 2006;67:1747-53.
- Petit M. Classifications thérapeutiques : des neuroleptiques aux antipsychotiques. In: Gérard A, Lôo H, Olié JP, editors. Séminaire de psychiatrie biologique, Hôpital Sainte-Anne, tome, 33. p. 65-94.



- Petit N, Dollfus S. Chimiothérapie des schizophrénies déficitaires. *Encéphale* 1991;XVII:241-5.
- Petit N, Zann M, Lesieur P, Colonna L. *Br J Psychiatry* 1987;150:270-1.
- Peuskens J, Bech P, Möller HJ, *et al.* Amisulpride *versus* rispéridone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999;88:107-17.
- Rabinovitz H, Berkotch M, Golik A, Shani S. Adverse drug reactions definitions and terminology. *Harefuah* 2001;140(12). 1181-6,1228.
- Rendell JM, Gijsman HJ, Bauer MS, Goodwin GM, Geddes GR. Risperidone alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;. CD004043.
- Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, Liu-Mares W, Collins J, Warren S, *et al.* Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2693-702.
- Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, *et al.* Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007;356:1711-22.
- Schur SB, Sikich L, Findling RL, Malone RP, Crismon ML, Derivan A, *et al.* Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAY). Part I: a review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:132-44.
- Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox S, Katzenschlager R, *et al.* The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2011;26(NoS3).
- Shelton RC, Stahl SM. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1715-9.
- Simpson HB, Foa EB, Liebowitz MR, Huppert JD, Cahill S, Maher MJ, *et al.* Cognitive-behavioral therapy vs risperidone for augmenting serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1190-9.
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:12-20.
- Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Byerly MJ, Glick ID, Canive JM, *et al.* The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophr Bull* 2003;29:15-31.
- Sumiyoshi T, Higuchi Y, Uehara T. Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to improve cognition in schizophrenia. *Front Behav Neurosci* 2013;. doi :10.3389.
- Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord* 2010;121:106-15.
- Sussman N, Mullen J, Paulsson B, Vagero M. Rates of remission/euthymia with quetiapine in combination with lithium/divalproex for the treatment of acute mania. *J Affect Disord* 2007;100(Suppl.1):S55-63.
- Tandon R, Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:9-26.
- Thibaut F. Psychoses. In: Guide du bon usage du médicament. Sous la direction de G Bouvenot G et Ch Caulin. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2003. 962-983.
- Thibaut F, Gozlan G, Olié JP. Schizophrénie. In : Décider pour traiter. Traduction française de Clinical Evidence (Br Med Journal Publishing group). Paris: Ed Rand; 2001. 493-504.

- Thibaut F, Petit N. The deficit syndrome of schizophrenia. *Psychopathology* 1997;30:257-62.
- Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ. Double-blind comparison of olanzapine *versus* risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:407-18.
- Vaiva G, Thomas P, Llorca PM, Dupont S, Cottencin O, Devos P, Mazas O, *et al.* SPECT imaging, clinical features, and cognition before and after low doses of amisulpride in schizophrenic patients with the deficit syndrome. *Psychiatry Res* 2002;115(1-2):37-48.
- Vieta E, Tjoen C, McQuade RD, *et al.* Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008;165:1316-25.
- Vieta E, Ramey T, Keller D, English PA, Loebel AD, Miceli J. Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study. *J Psychopharmacol* 2010;24:547-58.
- Vieta E, Owen R, Baudalet C, McQuade RD, Sanchez R, Marcus RN. Assessment of safety, tolerability and effectiveness of adjunctive aripiprazole to lithium/valproate in bipolar mania: a 46-week, open-label extension following a 6-week double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1485-96.
- Vieta E, Locklear J, Gunther O, *et al.* Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:579-90.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013;(1):1-44.
- Young AH, Oren DA, Lowy A, *et al.* Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12 week randomised placebo and haloperidol controlled study. *Br J Psychiatry* 2009;194:40-8.
- Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, Cambria R, Micò U, Spina E, Meduri M. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007 Jul;93(1-3):109-16.

L'avènement des ASG a relégué au second plan, dans la plupart des cas et sous réserve d'utiliser des doses modérées, les effets indésirables neurologiques que [Delay et Deniker \(1957\)](#) avaient inscrits dans la définition du terme neuroleptique. Ceci a permis d'augmenter le confort lié à la prise de ces médicaments. Parallèlement, leurs effets métaboliques sont devenus une préoccupation importante pour le prescripteur. En effet, les antipsychotiques dérivés des dibenzodiazépines (clozapine, olanzapine et quétiapine) associent une puissante action antipsychotique à des effets indésirables métaboliques. Le rapport bénéfices/risques de ces antipsychotiques est donc évalué en tenant compte de ces effets. Au total, l'usage de ces produits n'est pas anodin et il justifie l'instauration d'une surveillance appropriée, destinée à prévenir d'éventuelles complications. Le [tableau 6.1](#) présente une synthèse des effets indésirables des principaux antipsychotiques.

## Effets indésirables neurologiques

Les principaux effets indésirables neurologiques sont les effets extrapyramidaux précoces (dyskinésies aiguës, syndrome parkinsonien et akathisie), les effets extrapyramidaux tardifs (dyskinésies tardives) et les crises épileptiques. Ces effets iatrogènes peuvent aggraver d'éventuels troubles moteurs associés à la schizophrénie préexistants à l'instauration du traitement. À côté de signes neurologiques mineurs (troubles qui ne sont pas causés par une lésion cérébrale macroscopique et affectent essentiellement la fonction motrice : coordination, vitesse et séquence des mouvements), décrits dès le début du siècle dernier et touchant jusqu'à 40 % des patients ([Flashman et al., 1996](#)), certains patients souffrant de schizophrénie qui n'ont jamais été traités par antipsychotiques présentent néanmoins un dysfonctionnement spontané du système extrapyramidal. En effet, lors de l'une des deux évaluations effectuées à 18 mois d'intervalle dans le cadre d'une étude réalisée en 2002, plus de la moitié des 37 patients non traités présentaient des dyskinésies et un tiers présentaient des symptômes parkinsoniens ([McRreadie et al., 2002](#)). Ceci illustre la fragilité du contrôle moteur associée à la schizophrénie. L'utilisation des antipsychotiques, qui agissent eux-mêmes sur le contrôle de cette fonction, peut révéler cette vulnérabilité.

Chaque antipsychotique a un profil d'effets neurologiques qui lui est propre. La nette diminution de l'incidence d'une partie de ces effets, due à l'utilisation prévalente des ASG, ne doit conduire ni à les méconnaître ni à s'abstenir de les traiter.

**Tableau 6.1.** Fréquence relative des principaux effets indésirables des antipsychotiques.

	Amisul- pride	Aripipra- zole	Clozapine	Halopéridol	Olanzapine	Palipéri- done	Quétiapine	Risperidone	Ziprasidone
Akathisie	(+)	++	(+)	+++	(+)	(+)	(+)	+	(+)
Syndrome parkinsonien	+	+	0	+++	(+)	++	(+)	++	(+)
Dyskinésie tardive	(+)	(+)	0	+++	(+)	(+)	(+)	(+)	+
Épilepsie	(+)	(+)	++	+	+	(+)	?	(+)	?
Prise de poids	+	(+)	+++	+	+++	++	++	++	(+)
Hyperglycémie	(+)	0	+++	(+)	+++	++	++	++	0
Dyslipidémie	(+)	(+)	+++	(+)	+++	+	++	+	0
Hyperprolactinémie	+++	0	+	+++	++	+++	(+)	+++	++
Constipation	++	0	+++	+	++	++	+	++	0
Hypotension artérielle	0	+	(+)	++	(+)	++	++	++	0
Agranulocytose	0/(+)	0/(+)	+	0/(+)	(+)	0/(+)	(+)	0/(+)	0/(+)
Sédation	0/(+)	0	+++	+	+ / ++	+	++	+	0/(+)
Syndrome malin des neuroleptiques	?	(+)	(+)	+	(+)	(+)	(+)	(+)	?
Allongement du QTc/Torsades de pointe	Cf. tableau 6.2								

0 : aucun risque ; (+) : rare, équivalence à un placebo ; + : peu fréquent (< 1 %) ; ++ : fréquent (< 10 %) ; +++ : très fréquent (> 10 %) ; ? : manque de données pour statuer.

Prise de poids pendant 6-10 semaines :

+: faible (0-1,5 kg) ; ++ : moyen (1,5-3 kg) ; +++ : fort (> 3 kg)

*D'après Franck et Thibaut, 2005 ; Hansan et al., 2012*

Chouinard a proposé de regrouper les manifestations motrices des antipsychotiques sous l'appellation « mouvements anormaux liés aux antipsychotiques », MALA, ou en anglais *Drug Induced Mouvement Disorders*, DIMD (Chouinard et Chouinard, 2008). Distinguer les MALA, qui peuvent avoir une expression psychique (en particulier une akathisie psychique, pouvant passer pour une recrudescence du délire) est très important pour la conduite du traitement (Demily et al., 2010). Des MALA persistants sont un facteur de risque majeur de dykinésies tardives et de psychose d'hypersensibilité (voir plus loin : « Effets indésirables psychiques et cognitifs »).

Les effets extrapyramidaux des antipsychotiques ont fait l'objet de peu d'études chez les enfants et les adolescents. De ce fait, les recommandations de la Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA) concernant leur prescription dans cette population découlent en bonne partie des observations faites chez les adultes (Pringsheim et al., 2011a). Elles incitent à tenir compte des effets indésirables neurologiques et à exercer une surveillance étroite au cours du traitement.

## Effets extrapyramidaux précoces

Les effets extrapyramidaux précoces se manifestent généralement peu après l'instauration du traitement. Ils sont dus à l'action antagoniste exercée sur les récepteurs à la dopamine de la voie nigrostriée. Les neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée inhibent l'activité d'interneurones cholinergiques du striatum, dont l'effet propre est d'augmenter le tonus musculaire. De ce fait, l'utilisation des antipsychotiques entraîne la disparition de l'effet inhibiteur de la dopamine, d'où un excès de sécrétion d'acétylcholine qui provoque une augmentation du tonus musculaire, à l'origine des symptômes extrapyramidaux. Leur apparition est liée à un taux d'occupation des récepteurs D2 supérieur à 80 % au niveau du striatum.

Diagnostiquer ces symptômes permet de ne pas les confondre avec des manifestations psychotiques et d'éviter une attitude thérapeutique inadéquate. En effet, une augmentation du traitement antipsychotique entraîne l'exacerbation des symptômes extra-pyramidaux, alors que leur prise en charge nécessite au contraire une diminution de posologie ou bien, si celle-ci n'est pas possible, l'adjonction de correcteurs anticholinergiques. L'action thérapeutique de ces médicaments repose sur la diminution de l'action des interneurones cholinergiques striataux. Ces médicaments n'agissent pas que sur cette synapse, mais également sur d'autres récepteurs cholinergiques muscariniques centraux et périphériques, ce qui leur vaut de nombreux effets indésirables. Ils sont contre-indiqués en cas de glaucome aigu à angle fermé et de troubles mictionnels, du fait de leur action inhibitrice sur le myosis, la contraction du détroisor et le relâchement du sphincter vésical. Ils peuvent entraîner une sécheresse de la bouche, une constipation, des troubles de l'accommodation et une dysurie. Certains sont légèrement

sédatifs alors que d'autres stimulent au contraire la vigilance. Enfin ils ont tous des effets délétères sur les capacités mnésiques et attentionnelles, ce qui doit conduire à restreindre autant que possible leur utilisation.

Certains antipsychotiques (en particulier les phénothiazines aliphatiques, la clozapine et l'olanzapine) sont doués en eux-mêmes de propriétés anticholinergiques qui s'opposent aux effets du blocage de la voie nigrostriée et rendent inutile l'association à des anticholinergiques. Enfin, un effet 5-HT<sub>2A</sub> pré-synaptique a été invoqué pour expliquer la relative bonne tolérance neurologique de certains autres ASG (Stahl, 2000).

## Dyskinésies aiguës

### Description clinique

Les dyskinésies aiguës sont souvent déclenchées par la prise d'une butyrophénone (telle que l'halopéridol) ou d'une phénothiazine pipérazinée (comme le stémétîl, qui n'est plus commercialisé mais qui est à l'origine du nom « crises stémétîliennes » attribué aux effets moteurs de cette substance). Elles sont observées dans les premiers jours du traitement ou lors d'une modification posologique et se manifestent par un tableau de contracture musculaire affectant le plus souvent l'extrémité céphalique (sous la forme d'un trismus, d'une protrusion de la langue, d'un blépharospasme, voire de crises oculocéphalogyres avec extension de la tête et plafonnement oculaire), mais parfois d'autres parties du corps.

### Risque de dyskinésies aiguës généré par la prise d'antipsychotiques de première et seconde générations

Une étude concernant 62 patients traités par halopéridol a montré que, sur cet échantillon, 23 avaient présenté de tels symptômes ; dans cette étude, les dyskinésies aiguës n'étaient pas liées au sexe du patient ni à une catégorie diagnostique particulière, mais elles étaient d'autant plus fréquentes que les sujets traités étaient jeunes, présentaient un premier épisode psychotique, souffraient de symptômes sévères et n'avaient jamais été traités par antipsychotiques auparavant (Aguilar *et al.*, 1994). D'autres études réalisées au début des années 1990 montrent que l'utilisation des APG est très fortement liée à la production de dyskinésies aiguës, puisque leur fréquence peut atteindre jusqu'à 66 % des patients traités par ces médicaments (Remington *et al.*, 1990), et ce d'autant que la dose est élevée.

Les ASG génèrent un risque faible de dyskinésies aiguës. Plusieurs études ont mis en évidence l'absence de dyskinésie aiguë consécutive à la prise de clozapine ou d'olanzapine, quelle que soit la posologie utilisée (Beasley *et al.*, 1996). Néanmoins, dans une étude italienne de grande ampleur (1 337 patients inclus), environ 1 % des patients traités par olanzapine ou par rispéridone ont présenté des dyskinésies aiguës (l'association de cette dernière substance à des antipsychotiques sédatifs augmentant le risque de dyskinésies aiguës) (Raja et Azzoni, 2001).

## Traitement des dyskinésies aiguës

Le traitement des dyskinésies aiguës repose sur l'emploi curatif des anticholinergiques, voire des antihistaminiques H1. Lorsque la crise est présente, il faut utiliser un anticholinergique par voie injectable. La prévention systématique des dyskinésies aiguës par l'administration per os d'anticholinergiques n'était pas recommandée avec les APG, du fait des effets indésirables des correcteurs (tropatépine ou Lepticur®, bipéridène ou Akinéton retard®, trihexyphénidyle ou Artane® ou encore Parkinane retard®) ; avec les ASG, cette pratique n'a plus cours.

## Syndrome parkinsonien

### Description clinique

Le syndrome parkinsonien se caractérise par l'association des symptômes suivants : une hypertonie plastique (à l'origine du phénomène de la roue dentée), une akinésie (se manifestant par une difficulté à initier des actions, une rareté des mouvements, une amimie, une réduction du balancement des bras lors de la marche), un tremblement de 4-8 Hz (qui n'est pas toujours identique à celui que l'on observe dans la maladie de Parkinson pour les raisons suivantes : il se manifeste au repos mais peut également être intentionnel ; il peut prédominer aux membres inférieurs ; enfin il est réversible à l'arrêt du traitement) et une abolition du réflexe nasopalébral.

### Fréquence du syndrome parkinsonien sous antipsychotiques de première et deuxième générations

Les APG étaient très mal tolérés de ce point de vue, avec une prévalence du syndrome parkinsonien supérieure à 10 % avec les phénothiazines aliphatiques et à 30 % avec l'halopéridol. Ceci contre-indiquait leur utilisation dans la maladie de Parkinson.

Par contre, l'olanzapine à doses modérée et la clozapine entraînent peu de syndromes parkinsoniens (de l'ordre de 2 % en moyenne), quelles que soient les posologies utilisées. Cette bonne tolérance peut être attribuée à leur activité anticholinergique propre. Outre le taux de patients souffrant objectivement de ces symptômes, on peut quantifier subjectivement la présence d'un syndrome extrapyramidal par la consommation de correcteurs anticholinergiques absorbés. Or, alors que près de 70 % des patients traités par 10 à 20 mg d'halopéridol par jour consomment des correcteurs, seuls 11 % des patients traités par moins de 7,5 mg par jour d'olanzapine en prennent (cette valeur étant proche de la consommation liée à la prise de placebo : 12 %) et 27,5 % des patients traités par 12,5 à 17,5 mg d'olanzapine par jour (Beasley *et al.*, 1996). La rispéridone (à moins de 6 mg/j) et l'amisulpride (à moins de 400 mg/j) provoquent également peu de syndromes parkinsoniens. Ces produits en induisent moins que les antipsychotiques de première génération (et en particulier que l'halopéridol), mais plus que l'olanzapine (Carlson *et al.*, 2003). Pour une posologie moyenne de 4,7 mg/jour,

environ 17 % des patients sous rispéridone présentent un syndrome parkinsonien (Miller *et al.*, 1998). Enfin l'aripiprazole (Marder *et al.*, 2003 ; DeLeon *et al.*, 2004 ; Swainston Harrison et Perry, 2004) et le sertindole (Stanniland *et al.*, 2000) sont bien tolérés de ce point de vue, avec une prévalence de syndromes parkinsoniens proche de celle du placebo. Toutefois, l'aripiprazole aggrave les manifestations motrices des patients souffrant de maladie de Parkinson, ce qui indique que ce médicament est susceptible de bloquer la transmission dopaminergique malgré une action agoniste partielle des récepteurs D2 (Tarsy *et al.*, 2011).

La méta-analyse de Leucht *et al.* (2013) a comparé l'utilisation des antiparkinsoniens dans 212 études cliniques réalisées sur des durées allant de 4 à 12 semaines, pour déduire les fréquences des effets extrapyramidaux observés avec les différents antipsychotiques comparativement à un placebo. La clozapine, le sertindole, l'olanzapine, la quétiapine, l'aripiprazole, l'ilopéridone, l'amisulpride et l'asénapine n'ont pas entraîné significativement plus d'effets extrapyramidaux qu'un placebo. La clozapine a été le seul antipsychotique à entraîner moins d'effets extrapyramidaux que le placebo (OR = 0,30 IC 0,06-0,40). L'halopéridol est l'antipsychotique ayant causé le plus d'effets extrapyramidaux comparativement aux autres antipsychotiques, à l'exception de la zotépine et de la chlorpromazine pour lesquels la différence n'était pas significative. L'halopéridol a causé significativement moins d'effets extrapyramidaux à 12 mg/j, voire à 7,5 mg/j, qu'à plus forte posologie, mais ce type d'effet indésirable a toujours été plus fréquent avec ce médicament, quelle que soit la posologie employée, qu'avec les autres antipsychotiques. Par ailleurs, l'halopéridol à faible posologie n'est pas moins efficace qu'à plus forte posologie dans le traitement de la schizophrénie. La zotépine, la chlorpromazine, la lurasidone, la rispéridone, et la palipéridone ont été les moins bien tolérées, avec un OR comparé au placebo compris respectivement entre 3,01 et 1,81. Des posologies à plus de 600 mg/j de chlorpromazine ont été associées à une meilleure efficacité que les plus faibles posologies sans modifier la tolérance motrice du produit.

### Traitement du syndrome parkinsonien

Le syndrome parkinsonien des antipsychotiques nécessite le recours aux anticholinergiques lorsqu'une diminution posologique ou qu'un changement de molécule n'est pas pertinent. Ces médicaments sont essentiellement efficaces sur les tremblements et l'hypertonie. Les agonistes dopaminergiques peuvent être utilisés en dernier recours, mais ils exposent à une exacerbation des manifestations psychotiques.

## Akathisie

### Description clinique

L'akathisie est l'incapacité de garder une position. Ce symptôme peut aller d'une sensation angoissante d'impatience dans les membres inférieurs à une expression



motrice impérieuse. Cette dernière peut prendre la forme d'une tasikinésie (déambulation impérieuse), d'un piétinement forcé ou d'une impossibilité de rester assis. L'akathisie peut également avoir une expression psychique, à type d'instabilité mentale ou d'anxiété.

L'akathisie est extrêmement fréquente avec les antipsychotiques de première génération, puisque sa prévalence peut atteindre 50 % des patients dans certaines études (*Petit et al., 1995*). Elle est dépendante des posologies employées et peut s'accompagner d'un vécu déplaisant que l'on a pu interpréter comme une akathisie d'expression psychique (incapacité de stabiliser sa pensée ou anxiété marquée avec parfois des idées de suicide). Elle s'exprime souvent au début du traitement (elle pourra dans ce cas être réduite par une diminution de la posologie lorsque celle-ci est possible), mais elle peut parfois apparaître plus tardivement et s'associer à des dyskinésies tardives.

### **Fréquence de l'akathisie chez les patients sous antipsychotiques de première et de seconde générations**

L'akathisie est globalement moins fréquente avec les ASG, mais il existe d'importantes différences entre les médicaments employés. Elle est très peu présente chez les patients traités par clozapine, olanzapine ou amisulpride. Une étude comparant sa prévalence chez 103 patients la retrouve chez environ 7 % des patients traités par clozapine, 17 % des patients traités par rispéridone contre 24 % des patients traités par APG (*Miller et al., 1998*). Chez les patients traités par olanzapine (2,5 à 17,5 mg par jour), elle est deux fois moins fréquente que chez les patients traités par halopéridol (10 à 20 mg par jour) (*Beasley et al., 1996*). Enfin, elle est aussi fréquente chez les patients traités par aripiprazole que chez ceux qui le sont par APG (*El-Sayeh et al., 2004*) et elle fait partie des principaux effets indésirables associés à ce produit, avec l'insomnie, l'anxiété, les céphalées et l'agitation (*Swainston Harrison et Perry, 2004*).

### **Traitement de l'akathisie**

Face à une akathisie (*Fischel et al., 2001 ; Hansan et al., 2013 ; Lima et al., 2002 ; Poyurovsky et al., 1999*), il faut en premier lieu diminuer la posologie de l'antipsychotique. Si cela n'est pas possible, on peut avoir recours soit à un changement d'antipsychotique, soit au propranolol à la posologie de 40 à 120 mg/jour (en prenant garde aux contre-indications de ce bêtabloquant : asthme, insuffisance cardiaque, troubles de la conduction et maladie de Raynaud). Le propranolol est le médicament de référence dans l'akathisie induite par les antipsychotiques, même si son efficacité ne repose pas sur des essais cliniques rigoureux. Les benzodiazépines (*Lima et al., 2002*) peuvent également être employées, en particulier le clonazépam (Rivotril®) à la posologie de 1,5 à 3 mg par jour. Quelques études montrent l'efficacité des benzodiazépines, mais les risques de dépendance et de tolérance pharmacologique interdisent de les utiliser au long cours. De plus, il est possible

que la co-prescription de benzodiazépines à demi-vie longue et d'antipsychotiques augmente la mortalité dans la schizophrénie. La vitamine B6, associée ou non à la miansérine (antidépresseur), peut également être utilisée pour réduire l'akathisie et la détresse psychologique. La cyproheptadine (Périactine®, anti-histaminique possédant des propriétés antagonistes de la sérotonine) a montré son efficacité à la dose de 16 mg/jour (Fishel *et al.*, 2001). Enfin, les anticholinergiques sont inefficaces sur l'akathisie.

## Effets extrapyramidaux tardifs

### Dyskinésies tardives

#### Description clinique

Les dyskinésies tardives se présentent sous la forme de mouvements anormaux, involontaires, incontrôlables et répétitifs touchant la face (syndrome orofacial de type bucco-linguo-masticateur : protrusion de la langue, mouvements latéraux de la mandibule, mouvements des lèvres...) ou plus rarement le tronc et les membres (déhanchements, balancements, mouvements choréo-athétosiques). Des troubles de la déglutition (dysphagie) et respiratoires (dyspnée, bruits laryngés) ont également été décrits. Les dyskinésies tardives peuvent être permanentes ou entrecoupées de périodes de rémission. Elles régressent lors du sommeil ou de la réalisation de gestes intentionnels. Les patients se plaignent peu de ce trouble qui est pourtant disgracieux et pénible. Les dyskinésies tardives peuvent apparaître chez tout patient ayant bénéficié d'un traitement par antipsychotique d'une durée d'au moins trois mois (Schiiler *et al.*, 1982) (ou un mois chez la personne âgée), que ce traitement soit poursuivi ou qu'il vienne d'être interrompu. Le risque augmente progressivement au cours des 5 premières années de traitement, après quoi il se stabilise. Un patient n'ayant pas développé de dyskinésies tardives durant les 5 premières années présente un risque plus faible durant la période de 5 ans qui suit et un risque encore plus faible pendant la période de 5 ans ultérieure (Kane, 2004). Des dyskinésies tardives ont exceptionnellement été décrites au décours de la consommation épisodique de neuroleptiques à visée antiémétique tels que le métoclopramide.

#### Cause des dyskinésies tardives

Les dyskinésies tardives seraient dues à une sensibilisation (*up-regulation*) des récepteurs de type D2 dopaminergiques. L'utilisation prolongée des antipsychotiques est associée à une augmentation de la densité de ces récepteurs au niveau du striatum (Stahl, 2000). L'augmentation de la densité des récepteurs de type D2 (quantifiée grâce à la tomographie par émission de positons) est plus importante 14 jours après l'arrêt du traitement lorsque des APG ont été utilisés au préalable que lorsqu'il s'agissait d'ASG (Kane, 2004). Cette observation explicite l'un des mécanismes à l'origine de la meilleure tolérance neurologique des ASG.

## Fréquence des dyskinésies tardives chez les sujets sains et chez des sujets traités par des antipsychotiques de première et seconde générations

### À retenir

#### Les dyskinésies orales spontanées

Des dyskinésies orales peuvent se développer chez des personnes n'ayant jamais reçu d'antipsychotique. Elles peuvent apparaître dans les circonstances suivantes :

- maladies neurodégénératives : démence de type Alzheimer, chorée de Huntington, maladie de Wilson ;
- lésions des noyaux gris centraux ;
- encéphalopathies ;
- vieillissement (personne âgée exempte de maladie neurologique).

Ces dyskinésies orales spontanées, atteignent 3,7 % des personnes âgées de plus de 60 ans fréquentant un centre de soins ambulatoires (Blanchet *et al.*, 2004) et 1,3 % des personnes âgées saines (Kane, 2004). Elles sont d'amplitude plus limitée que les dyskinésies tardives (expression que l'usage réserve aux dyskinésies faisant suite à la prise de psychotropes) et peuvent être favorisées par le mauvais ajustement d'un dentier.

Bleuler et Kraepelin ont rapporté, dès 1908 et 1919 respectivement, une prévalence accrue de mouvements anormaux chez les patients schizophrènes. Fenton (2000) l'a estimée à 23,4 % chez les patients souffrant de schizophrénie non traités (*versus* 7,3 % chez les autres patients). Selon cet auteur la fréquence des dyskinésies orofaciales spontanées est de 14,9 % chez les schizophrènes contre 1,7 % chez les autres patients.

La fréquence des dyskinésies tardives chez les patients traités par antipsychotiques au long cours est beaucoup plus importante. Le premier cas publié de dyskinésie tardive remonte à la publication de Schöneckner en 1957, avant celle de Sigwald dans la *Revue neurologique* en 1959. Le terme de dyskinésie tardive revient à Faurbye en 1964 (pour revue historique : Friedman, 2004). La prévalence des dyskinésies tardives est en moyenne de 15 à 20 % chez les patients ayant été traités par APG aux USA (Kane *et al.*, 1985). Leur incidence est d'environ 5 % par an avec un risque se maintenant pendant 5 à 8 ans de manière linéaire, selon une étude prospective réalisée par Kane sur un échantillon de 764 patients. Chez les sujets âgés, susceptibles comme on l'a vu plus haut de présenter des dyskinésies spontanées, l'incidence des dyskinésies tardives sous APG est encore plus importante : elle est comprise entre 22 et 24 % à un an et elle atteint presque 37 % chez les patients qui avaient été traités par antipsychotiques de manière prolongée (plus de 30 jours) avant d'être inclus dans l'étude (Jeste *et al.*, 1999). Selon une revue de littérature réalisée par Kane

(Kane, 2004), le risque de dyskinésie tardive serait 5 à 10 fois plus faible avec les ASG qu'avec les APG. En effet, les études (Kane, 2004 ; Llorca *et al.*, 2002) montrent que l'incidence sur un an des dyskinésies tardives est de 0 à 1 % pour l'olanzapine, 0,3 à 5 % pour la rispéridone, 0,7 % pour la quétiapine, 1,5 % pour l'amisulpride et 6,8 % pour la ziprasidone, contre 4,1 à 30 % pour l'halopéridol. L'incidence sur 2 ans et demi pour l'olanzapine, selon une étude ayant inclus 1 714 patients (dont 1 192 sous olanzapine), est estimée à 0,52 % contre 7,45 % pour le groupe traité par halopéridol (Beasley *et al.*, 1999). Le taux de dyskinésies tardives sous aripiprazole est faible ; des cas ont toutefois été rapportés (Tarsy *et al.*, 2011).

La plupart des données qui viennent d'être citées concernent la première année de traitement. Les résultats de certaines études de plus longue durée sont décevants. Par exemple, dans une étude réalisée en 2000, 46 patients traités par clozapine présentaient un score à l'Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), l'une des échelles permettant de quantifier les dyskinésies tardives, supérieur à celui de 127 patients traités par APG (Modestin *et al.*, 2000). Toutefois, tous les patients inclus dans cette étude avaient reçu d'autres antipsychotiques pendant des durées prolongées avant d'être traités par clozapine (qui n'est jamais un traitement de première intention du fait des effets indésirables sévères auquel il est associé). On ne peut donc pas conclure au rôle favorisant dans la survenue de dyskinésies tardives de la clozapine mais seulement à son inefficacité pour résoudre les dyskinésies des patients de cette étude. Cette propriété thérapeutique, qui avait été décrite par Lieberman et son équipe dès le début des années 1990, a été mise en évidence dans plusieurs études. Dans celles-ci, la substitution de clozapine à un APG a permis une diminution très importante (de 40 à 85 %) du score à l'AIMS.

Une analyse *post hoc* a été réalisée à partir des données de l'étude CATIE. Celle-ci a comparé 200 patients présentant des dyskinésies tardives et 997 patients non atteints, tous âgés de 18 à 65 ans et suivis pendant 18 mois. Les patients avaient auparavant été randomisés en double aveugle avant de recevoir de l'olanzapine, de la quétiapine, de la rispéridone ou de la ziprasidone. Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes de patients en termes de durée de traitement avant son interruption, quelle qu'en soit la cause. Parmi les patients présentant des dyskinésies tardives, aucune différence n'a été observée en termes de durée avant arrêt de traitement, ni aucune différence en termes de score à l'AIMS ; 32 % des patients ont présenté une diminution du score à l'AIMS de plus de 50 %, et 7 % une augmentation de plus de 50 % du score à l'AIMS. Ces résultats confirment le faible impact des dyskinésies tardives sur l'observance du traitement et la meilleure tolérance des ASG mise en évidence par les scores à l'AIMS (Caroff *et al.*, 2011).

### Facteurs de risque des dyskinésies tardives

Différents facteurs indépendants du type d'antipsychotique utilisé ont été mis en cause dans la production des dyskinésies tardives (Llorca *et al.*, 2002). Tout d'abord, la sévérité des symptômes et une mauvaise réponse au traitement antipsychotique (de première génération, puisque ces résultats sont issus d'études anciennes) sont des facteurs prédictifs de l'apparition ultérieure de ces troubles (Chouinard, 2004). Le rôle du sexe comme facteur de risque est discuté. Les antécédents familiaux de dyskinésies tardives constituent un facteur de risque. En outre, l'âge est un facteur de risque : l'incidence annuelle cumulée est 5 à 6 fois plus élevée chez les patients âgés que chez les jeunes patients (chez ces derniers elle est comprise entre 4 et 5 %) (Kane, 2004). Par ailleurs, la survenue de symptômes extrapyramidaux précoces (syndrome parkinsonien ou akathisie) pourrait précéder l'apparition ultérieure de dyskinésies tardives (Kane, 2004). La moindre prévalence de ces symptômes chez les patients traités par ASG pourrait contribuer à leur bonne tolérance neurologique à long terme. Enfin, la prise antérieure de médicaments anticholinergiques pour prévenir ou traiter les effets extrapyramidaux a été mise en cause dans le développement ultérieur de dyskinésies tardives. Toutefois, cette association (qu'elle soit interprétée comme le produit d'une causalité linéaire ou comme la simple conséquence d'un traitement antipsychotique quantitativement plus important) n'a pas été confirmée, comme n'a pas été confirmé le rapport supposé entre la quantité cumulée d'antipsychotiques absorbée et l'apparition de dyskinésies tardives (Van Harten *et al.*, 1998). Néanmoins, il se pourrait que cette quantité cumulée ne soit un facteur de risque que durant les premières années (Van Harten *et al.*, 1998).

Le fait qu'une exposition continue aux APG soit associée au développement de dyskinésies tardives a conduit les psychiatres à hésiter à prescrire de manière prolongée ces médicaments dans certaines situations cliniques (premier épisode psychotique, trouble schizo-affectif, épisode maniaque ou mélancolique délirant). Certains ont prôné un traitement par intermittence, à mettre en œuvre uniquement lors de l'apparition de signes précurseurs des rechutes. Toutefois, des études ont montré que ces modalités thérapeutiques sont associées à un taux de rechutes plus important (Ayuso-Gutierrez et del Rio Vega, 1997 ; Lehman *et al.*, et 2004b) et qu'elles ne préservent nullement les patients de l'apparition ultérieure de dyskinésies tardives. Au contraire, le risque de développer des dyskinésies est multiplié par 3 chez les patients ayant interrompu plus de 2 fois leur traitement par rapport aux patients n'ayant pas ou peu interrompu (une ou 2 fois) leur traitement. Par ailleurs, dans la première catégorie de patients, les dyskinésies sont non seulement plus fréquentes, mais également plus sévères (Van Harten *et al.*, 1998). La meilleure tolérance neurologique des ASG a définitivement mis fin à ces pratiques. Par contre, le fait d'avoir recours à la posologie minimale efficace reste

indispensable pour prévenir l'apparition d'effets indésirables difficiles à traiter.

### Traitement des dyskinésies tardives

Les dyskinésies tardives peuvent disparaître plusieurs mois, voire plusieurs années, après l'arrêt des antipsychotiques. Toutefois, elles peuvent persister de manière irréversible malgré l'interruption du traitement antipsychotique, en particulier chez les sujets âgés. Lorsque le tableau clinique ne permet pas l'arrêt total des antipsychotiques, la stratégie à employer dépend de la nature du traitement. S'il s'agit d'un traitement par APG, il faut lui substituer un ASG, voire de la clozapine. La réduction de la dose de l'antipsychotique peut permettre de réduire les dyskinésies, mais le risque de rechute est à prendre en considération. Parmi les approches pharmacologiques, la vitamine E pourrait avoir un effet bénéfique dans la prévention de l'aggravation des symptômes (Soares-Weiser *et al.*, 2011) et des essais cliniques ont montré l'efficacité de la tétrabénazine (Xénazine®) en monothérapie (Leung et Bredel, 2011) ou associée à la vitamine E. Une réduction nette et rapide (en 1 à 4 semaines) de dyskinésies tardives sévères a été obtenue chez 6 patients grâce à l'association tétrabénazine-clonazépam-clozapine (Kimiagar *et al.*, 2012). Les effets secondaires potentiels d'une telle association la réservent aux cas les plus graves. Les benzodiazépines seules n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Les anticholinergiques sont inefficaces et pourraient même aggraver les dyskinésies tardives. Les agonistes GABAergiques (baclofène, valproate, progabide, tétra-hydro-isoxazolopyridine) ne se sont pas montrés efficaces et ils pourraient aggraver l'état mental des patients (Bhoopathi et Soares-Weiser, 2006). Enfin les ECT et la stimulation cérébrale profonde, voire la pallidotomie, sont des traitements de dernier recours.

### Autres troubles moteurs tardifs

Les autres troubles moteurs tardifs dus aux neuroleptiques comprennent les dystonies tardives (dont le *rabbit syndrome*, ainsi appelé parce que les patients qui en sont atteints souffrent d'un tremblement fin et rapide de la région péri-buccale qui évoque les mouvements du museau d'un rongeur) et différentes manifestations atypiques. Les dystonies tardives, qui sont souvent considérées comme faisant partie des dyskinésies tardives, peuvent, contrairement à celles-ci, être traitées par les anticholinergiques (Petit *et al.*, 1995). Des cas de dystonie tardive ont été rapportés avec la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone.

### Épilepsie

Tous les antipsychotiques sont susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène. Toutefois, l'expression clinique de cette modification électrophysiologique est rare, sauf avec la clozapine (qui entraîne des crises d'épilepsie dans 5 %

des cas lorsque sa posologie est comprise entre 600 et 900 mg par jour). Il existe peu d'études contrôlées dans ce domaine. Les auteurs qui ont travaillé sur cette question se sont basés essentiellement sur des études de cas et il est imprudent de généraliser les conclusions obtenues. Il semble néanmoins que parmi les APG, certains – dont la chlorpromazine – augmentent plus particulièrement le risque de crise d'épilepsie, alors que d'autres (tels que l'halopéridol, le pimozide, la fluphénazine et la trifluopérazine) sont associés à un risque plus faible. Parmi les ASG, seule la clozapine est associée à un risque important, la rispéridone entraînant un risque faible (Hedges *et al.*, 2003). Des crises d'épilepsie ont été observées lors de l'association de 2 ASG (dont un patient traité par olanzapine à 15 mg/jour ayant bénéficié d'une seule prise de 100 mg de quétiapine). Plusieurs cas concernent des patients ayant des antécédents épileptiques dont les crises se sont aggravées sous olanzapine. Le risque épileptogène de l'olanzapine a été évalué à 0,88 %, celui de la quétiapine à 0,75 % (Centorrino *et al.*, 2002) et celui de l'aripiprazole à 0,1 %.

Une étude électroencéphalographique (Centorrino *et al.*, 2002) réalisée chez 323 patients hospitalisés en psychiatrie, dont 293 étaient traités par antipsychotiques, précise les données exposées ci-dessus. Dans cette étude, des anomalies électroencéphalographiques ont été retrouvées chez 56 patients traités et 4 non traités. Chez les patients traités par clozapine ( $n = 17$ ), la proportion de telles anomalies s'élevait à 47 % (dont 5,9 % d'anomalies sévères) ; chez les patients sous olanzapine ( $n = 13$ ), elle atteignait 38,5 % (dont 7,7 % d'anomalies sévères) ; sous rispéridone ( $n = 25$ ), elle était de 28 % (dont 4 % d'anomalies sévères) ; sous quétiapine ( $n = 5$ ), elle était de 0 % ; sous chlorpromazine ( $n = 14$ ), elle était de 14,3 % (anomalies sévères : 7,1 %) ; sous halopéridol ( $n = 55$ ), de 7,3 % (sévère : 0 %) ; sous fluphénazine ( $n = 18$ ), de 22,2 % (sévère : 0 %) ; sous thioridazine ( $n = 23$ ), de 13 % (sévère : 0 %) ; sous perphénazine ( $n = 70$ ), de 14,3 % (sévère : 1,4 %) ; sous trifluopérazine ( $n = 11$ ), de 36,4 % (sévère : 9,1 %). Ces résultats montrent que le profil des antipsychotiques est très variable du point de vue électroencéphalographique. Les ASG sont, en moyenne, moins bien supportés que les APG. Des données de pharmacovigilance espagnole rapportent un risque 3,2 fois plus important (OR = 3,2, IC 2,21-4,63) de déclencher une crise convulsive avec les ASG qu'avec les APG. Ce risque diminue à 2,08 lorsque la clozapine est exclue des données. En Espagne, la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine et la ziprasidone sont les 4 molécules ayant fait l'objet du plus grand nombre de déclarations. Ni l'âge, ni la dose, ni l'indication des traitements n'ont été pris en compte dans cette étude, alors que ces paramètres peuvent avoir un impact sur les résultats. Cependant, les bases de données Eudravigilance (European Medicines Agency) et VigiBase (World Health Organization) rapportent des résultats similaires avec un OR égal à 1,33 (IC 1,20-1,48) et 2,03 (IC 1,90-2,16) respectivement (Lertxundi *et al.*, 2013).

## À retenir

### Épilepsie sous antipsychotique

La prescription de tout antipsychotique – en particulier de la clozapine et, dans une moindre mesure, de l'olanzapine, de la quétiapine et de la ziprasidone – doit s'accompagner de la recherche d'antécédents épileptiques. Si ces antécédents sont avérés, il faut instaurer une surveillance clinique et électroencéphalographique lors de la mise en route du traitement. Il est également nécessaire de prévenir de possibles interactions médicamenteuses ou un abus concomitant de toxiques abaissant le seuil épileptogène.

Lorsque des crises surviennent sous antipsychotiques, la recherche d'une cause lésionnelle est indispensable. L'épilepsie iatrogène reste en effet un diagnostic d'élimination.

## Céphalées

Des céphalées sont parfois observées lors de l'utilisation des ASG. Cet effet indésirable est rare avec l'olanzapine et la rispéridone, mais fréquent avec l'aripiprazole et la quétiapine.

## Accidents vasculaires cérébraux

Des études contrôlées ont montré que le risque d'accidents vasculaires cérébraux augmentait lors de l'utilisation prolongée de la rispéridone et de l'olanzapine chez les sujets âgés ([Wooltorton, 2004](#)). Une étude rétrospective canadienne récente ayant inclus 11 400 sujets de plus de 65 ans non traités auparavant par antipsychotique et ayant reçu des APG ( $n = 1\,015$ ), de la rispéridone ( $n = 6\,964$ ) ou de l'olanzapine ( $n = 3\,421$ ) pendant au moins 30 jours a mis en évidence que les taux bruts d'AVC pour 1 000 personnes-années liés à la prise d'APG (5,7), de rispéridone (7,8) ou d'olanzapine (5,7) ne différaient pas significativement d'un point de vue statistique, même si le risque relatif par rapport aux APG était de 1,1 avec l'olanzapine et 1,4 avec la rispéridone. Une revue systématique de la base MEDLINE de 1966 à 2009 a confirmé que le taux d'AVC sous ASG et sous APG était globalement similaire et compris entre 2 à 4 %. Le risque d'AVC est multiplié par 1,3 à 2 chez les patients sous antipsychotique par rapport à la population générale. Le risque d'AVC des patients traités par antipsychotique est plus important dans la population âgée, indépendamment du diagnostic de démence. La revue souligne que le risque d'AVC est maximal dans les premières semaines d'exposition, puis que le taux décline par la suite pour se rapprocher de la



normale. Les taux d'AVC extraits des études antipsychotique vs placebo à court terme pourraient ainsi avoir surestimé le risque.

Le risque d'AVC est corrélé au risque thrombo-embolique. Le risque d'accident thrombo-embolique veineux est 24 fois plus élevé sous antipsychotique de faible puissance (chlorpromazine et thioridazine) et avec la clozapine. L'halopéridol a montré un risque d'accident thrombo-embolique veineux 3,3 fois plus élevé que dans la population non traitée. Le risque de se faire hospitaliser pour un événement thromboembolique veineux est de 1,87 à 2,68 avec les ASG, alors qu'il est de 0,93 dans la population générale. Certains effets des antipsychotiques peuvent hypothétiquement augmenter le risque d'AVC, en particulier la sédation, l'obésité, l'arythmie, l'hyperleptinémie, la production d'anticorps antiphospholipides et l'augmentation de l'activité du système de coagulation. Lors du suivi de 11 700 sujets pendant 7,9 ans, les patients qui avaient une hypotension orthostatique au début de l'étude avaient 2 fois plus de risque de faire un AVC au cours du suivi. Le risque accru d'hypotension orthostatique sous rispéridone a conduit l'APA à recommander d'introduire très progressivement ce médicament chez le sujet âgé (débuter par 0,25 mg/j et augmenter par paliers de 0,25 ou 0,5 mg jusqu'à la dose minimale efficace).

Le taux anormalement élevé d'interleukine 6 dans la schizophrénie, la démence et la dépression sévère, pourrait favoriser la survenue d'AVC. De même, une augmentation des taux d'homocystéine a été rapportée après un AVC, dans la maladie d'Alzheimer, dans la maladie de Parkinson et éventuellement dans la schizophrénie ainsi que dans les troubles de l'humeur. Une dysrégulation du métabolisme des phospholipides a également été mise en évidence après un AVC, dans les affections dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans la schizophrénie et la bipolarité. Le diabète, l'obésité et l'addiction au tabac fréquemment associés à la schizophrénie augmentent également le risque d'AVC. Les facteurs de risque d'AVC sous traitement antipsychotique comprennent un âge avancé, des antécédents d'AVC, l'utilisation concomitante d'anticoagulants, ainsi que la présence de troubles cognitifs, d'une démence vasculaire, d'une fibrillation auriculaire ou d'une hypertension artérielle (Sacchetti *et al.*, 2010).

## Effets métaboliques et endocriniens

### Prise de poids

Une prise de poids est fréquente sous antipsychotiques, qu'il s'agisse d'un traitement par APG ou ASG. Elle débute en général dès l'instauration du traitement, le poids pouvant se stabiliser ou même décroître après un an (Nasrallah, 2003). Cet effet indésirable est à la fois un facteur de mauvaise observance et un facteur de risque cardiovasculaire et métabolique.

## À retenir

### Définition de l'obésité et risques consécutifs

Un indice de masse corporelle (IMC) – *Body Mass Index* (BMI) en anglais – supérieur à 30 définit l'obésité (IMC = poids (kg)/taille(m)<sup>2</sup>).

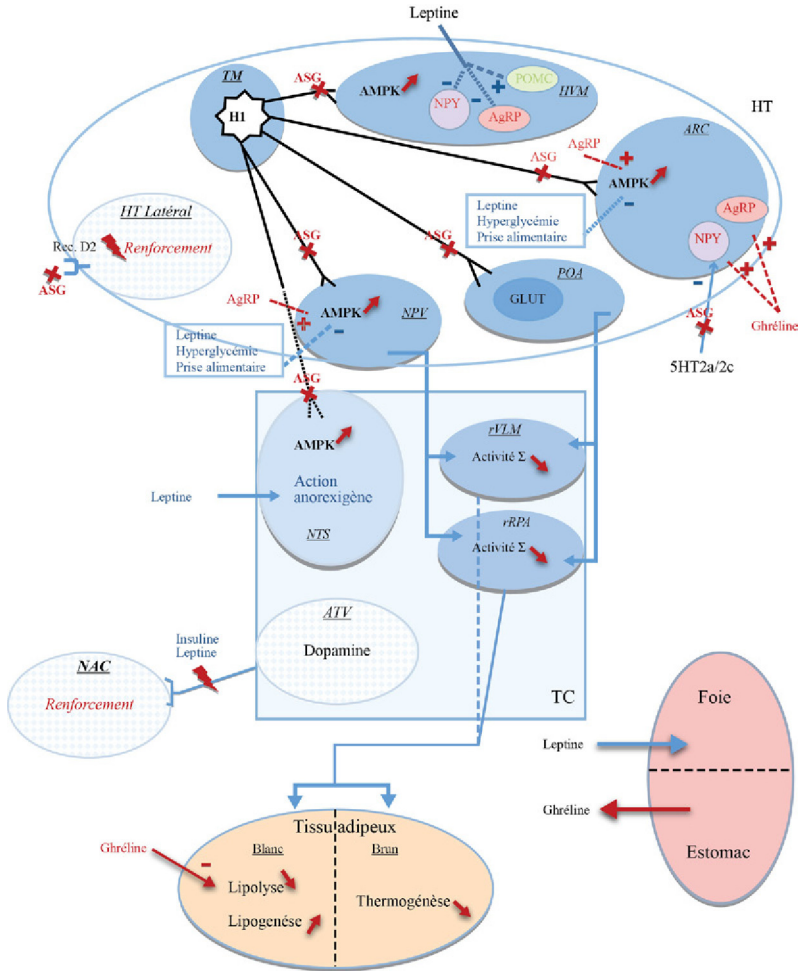
L'obésité favorise, outre l'apparition de complications ostéo-articulaires mécaniques, le développement d'un diabète non insulino-dépendant (type 2) et d'hyperlipidémies.

Le sexe féminin, un âge inférieur à 45 ans, et un IMC initialement bas sont associés à un risque de prise de poids important sous antipsychotiques.

### Mécanismes de la prise de poids

Les mécanismes de la prise de poids sous antipsychotiques (fig. 6.1) sont complexes (Hassouna, 2012 ; He *et al.*, 2013 ; Roerig *et al.*, 2011). En théorie, un tel effet indésirable peut être favorisé par trois facteurs : une augmentation des apports caloriques, une diminution de l'activité physique et/ou une diminution du métabolisme de base. En pratique, la prise de poids résulterait plutôt d'une augmentation des apports caloriques que d'une diminution de la thermogénèse. Le mécanisme contribuant à l'augmentation des apports caloriques n'est toutefois pas complètement élucidé. Il pourrait impliquer plusieurs hormones, peptides, neurotransmetteurs et récepteurs. Le contrôle de l'homéostasie énergétique de la prise alimentaire est attribué au dialogue entre deux régions principales : l'hypothalamus – en particulier le noyau arqué et le tronc cérébral – en particulier le complexe vagal dorsal (CVD). Le CVD est une porte d'entrée des signaux neurosensoriels au niveau du système nerveux central : il reçoit à la fois des signaux nerveux (distension gastrique etc.) et hormonaux. La prise alimentaire, qui implique la notion de plaisir, serait également régulée par le système de la récompense.

La sérotonine est impliquée dans les phénomènes de satiété et de prise alimentaire. Dans une étude sur l'animal, l'administration d'un agoniste 5-HT<sub>2A/2C</sub> a bloqué les effets d'un peptide orexigène, le neuropeptide Y (NPY). L'exposition à l'olanzapine, pendant 36 jours, a entraîné une *down regulation* des récepteurs du NPY et du polypeptide Y (PPY3-36 est la forme active responsable du signal de satiété). Cet effet, qui pourrait être associé à un blocage chronique des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, conduit à l'hypersecretion du NPY et à une perturbation de la régulation centrale de l'appétit. L'antagonisme par la clozapine des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> conduit par ailleurs à la diminution de la recapture du glucose au niveau des muscles squelettiques et à la stimulation de la production de glucose et de cortisol par le foie.



**Figure 6.1.** Impact des antipsychotiques sur la régulation pondérale.

AgRP : agouti related peptide ; AMPK : protéine kinase activée par l'AMP ; ARC : noyau arqué ; ASG : antipsychotiques de seconde génération ; ATV : aire tegmentale ventrale ; GLUT : neurones glutamatergiques ; H1 : neurone à histamine ; HT : hypothalamus ; HVM : hypothalamus ventromédian ; Nac : noyau accumbens ; NPV : noyaux paraventriculaires ; NPY : neuropeptide Y ; NTS : noyau du tractus solitaire ; POA : aire préoptique ; POMC : pro-opiomélanocortine ; RecD2 : récepteur dopaminergique D2 ; rRPA : partie rostrale du noyau du raphé pallidus ; rVLM : partie rostrale du bulbe ventrolatéral ; TC : tronc cérébral ; TM : noyaux tubéromammillaires ;  $\Sigma$  : sympathique.

Pouvoir orexigène : AgRP, AMPK, NPY ; pouvoir anorexigène : POMC ; \*\*\*\*\* : éléments du système de la récompense.

L'antagonisme du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> serait responsable d'une augmentation de la prise alimentaire et d'une diminution de la sensibilité à l'insuline. La stimulation du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> est associée à la satiété et à la diminution de la prise alimentaire. L'administration chronique de clozapine a été associée à la réduction des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> dans plusieurs aires du cerveau, notamment l'hypothalamus, le striatum, le noyau accumbens et l'amygdale. L'association d'un agoniste partiel du 5-HT<sub>2C</sub>, l'aripiprazole, s'est montrée efficace pour réduire le gain de poids induit par la clozapine ou l'olanzapine dans la schizophrénie. Chez la souris, une mutation des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> a entraîné une hyperglycémie, une hyperinsulinémie et une hyperleptinémie. Le récepteur 5-HT<sub>6</sub> serait également impliqué mais il jouerait un rôle moins important.

Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse que l'hyperphagie pourrait être médiée par le blocage des récepteurs D2 dans l'hypothalamus latéral et par l'hyperprolactinémie induite par le blocage D2 hypophysaire. La prolactine est en effet corrélée positivement à l'IMC. Chez des sujets obèses, Wang et al ont montré que la densité des récepteurs D2 du striatum était inversement associée au poids des sujets. Ils ont avancé l'hypothèse que la diminution des récepteurs D2 prédisposait les sujets à des comportements de renforcement. Dans les cas des sujets obèses, la nourriture serait un moyen de compenser temporairement une sensibilité diminuée des circuits de la récompense. Le récepteur D2 n'est pas le seul à être impliqué dans la prise alimentaire. La clozapine par son action antagoniste D3 pourrait diminuer l'expression de l'ARNm d'un peptide anorexigène : le *Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript* (CART). Une mutation du gène codant le CART chez l'homme est liée à une obésité sévère et à une réduction de la dépense énergétique.

Les récepteurs histaminergiques H1 sont les plus impliqués dans la prise de poids (corrélation de Spearman  $\rho = -0,72$  ;  $p < 0,01$ ). Les neurones à histamine, dont les corps cellulaires sont situés dans les noyaux tubéromammillaires de l'hypothalamus, se projettent au niveau de trois aires hypothalamiques – l'hypothalamus ventromédian (HVM), les noyaux paraventriculaires (NPV) et le noyau arqué (ARC) –, et du noyau du tractus solitaire (NTS) du tronc cérébral. Les récepteurs H1 de l'HVM et des NPV jouent un rôle important dans la régulation de la prise alimentaire. La densité des récepteurs H1 de l'HVM et du noyau arqué diminue après administration d'olanzapine chez le rat. Cet effet n'a été observé ni avec l'halopéridol, ni avec l'aripiprazole. Le niveau d'expression de l'ARNm des récepteurs H1 (densité) au niveau du noyau arqué est corrélé négativement à la prise de poids et à la masse grasseuse. La puissance de l'antagonisme H1 est corrélée positivement au pouvoir orexigène. Kim et al ont montré que l'antagonisme des récepteurs H1 par la clozapine ou l'olanzapine entraînait une augmentation du taux de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) au niveau de l'hypothalamus.

Cette enzyme participe à la régulation de la prise alimentaire. L'activité de l'AMPK dans le noyau arqué et les NPV est inhibée par des agents anorexigènes tels que la leptine, l'hyperglycémie et la prise alimentaire ; elle est augmentée par un agent orexigène, l'agouti-related peptide (AgRP). Chez les souris knockout pour le récepteur H1, l'effet de la leptine est réduit, ce qui suggère que la leptine requiert les récepteurs H1 pour exercer ses fonctions anorexigènes et de thermorégulation.

L'histamine jouerait également un rôle dans la dépense énergétique du corps via la thermogénèse et la lipolyse. Deux structures innervées par les neurones à histamine interviennent dans le mécanisme de la thermorégulation. L'activation des récepteurs H1 des neurones des NPV et de l'aire préoptique (POA) entraînerait une augmentation de l'activité sympathique des neurones de la partie rostrale du noyau du raphe pallidus (ou *rostral raphe pallidus nucleus* [rRPa]) et de la partie rostrale du bulbe ventrolatéral (rVLM), toutes les deux capables d'activer la thermogénèse à partir du tissu adipeux brun. L'histamine jouerait également un rôle dans la lipolyse et peut-être dans la lipogénèse à partir du tissu adipeux blanc. Une équipe australienne a avancé l'hypothèse qu'au début d'un traitement par ASG, l'antagonisme H1 activerait l'AMPK au niveau des structures hypothalamiques (ARC, NPV, HVM) et peut être au niveau du NTS, ce qui favoriserait une hyperphagie et une prise de poids. D'après cette équipe, ce n'est qu'ultérieurement que l'antagonisme H1 au niveau des NPV et de l'aire préoptique entraînerait une diminution de l'activité sympathique responsable d'une lipogénèse et d'une diminution de lipolyse conduisant à une prise de poids supplémentaire. Les autorécepteurs H3 régulent la synthèse et la libération d'histamine par les neurones ; ils peuvent aussi jouer un rôle dans la prise de poids sous antipsychotiques.

La leptine est une hormone anorexigène sécrétée majoritairement par les adipocytes, son taux sanguin est ainsi corrélé à la masse adipeuse de l'organisme et, de ce fait, à l'IMC. Elle joue un rôle dans la régulation à long terme de l'homéostasie énergétique par le contrôle central de l'appétit et de l'activité métabolique périphérique. La leptine se lie aux récepteurs membranaires des cellules de l'HVM au niveau central et aux cellules périphériques du foie, du muscle squelettique et des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. L'action de la leptine passe en partie par les neurones à NPY/AgRP et POMC (pro-opiomélanocortine) de l'hypothalamus au niveau desquels est exprimée la forme longue (LeprB) du récepteur à la leptine par lequel la majorité des effets anorexigènes de la leptine sont véhiculés. La POMC est un précurseur qui après clivage mène à la production de plusieurs peptides, notamment l' $\alpha$ -MSH (*melanocyte-stimulating hormone*) : mélanocortine, qui a un pouvoir anorexigène. La leptine stimule l'expression de neuropeptides anorexigènes, tels que la POMC, et inhibe l'expression des neuropeptides orexigènes tel que le NPY. La leptine agirait également au niveau du NTS, l'un des trois éléments

constituant le CVD. La stimulation des récepteurs de la leptine au niveau du tronc cérébral entraînerait une suppression de la prise alimentaire comparable à celle observée par la stimulation des récepteurs hypothalamiques. La leptine et l'insuline feraient le lien entre la régulation de l'homéostasie énergétique et le circuit de la récompense. La diminution de la concentration de ces deux hormones, à la suite d'une restriction calorique ou d'un jeûne, entraîne une levée de l'inhibition exercée par ces hormones sur le système de la récompense. L'effet du jeûne sur la leptine est observé au bout de 3 jours. Au niveau cellulaire, l'insuline et la leptine contribuent à l'augmentation de la recapture de la dopamine au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV), ce qui entraîne une diminution du taux de dopamine synaptique au niveau du noyau accumbens (Nac). Le taux de leptine est augmenté chez les patients traités par ASG, en particulier par olanzapine ou clozapine. Les taux de leptine sont toutefois globalement similaires chez les patients, traités par APG et par ASG. L'augmentation des taux de leptine durant un traitement par antipsychotiques résulterait d'une augmentation du poids, plutôt que d'une action directe des antipsychotiques. Un déficit de sécrétion ou d'efficacité de la leptine pourrait favoriser la prise de poids induite par les antipsychotiques.

Les récepteurs cannabinoïdes sont fortement exprimés dans le cerveau des patients souffrant de schizophrénie. Le système cannabinoïde est impliqué dans la modulation de la balance énergétique, dans la mesure où, d'une part, ses effets renforcent la motivation à trouver de la nourriture et à manger, et, d'autre part, il joue le rôle de médiateur orexigène ou anorexigène de l'hypothalamus et intervient dans le système de la leptine. L'activation des récepteurs cannabinoïdes CB1 stimulerait l'appétit et la prise alimentaire. Le mécanisme ferait intervenir un peptide orexigène, la ghréline. De plus les récepteurs CB1 joueraient un rôle dans la régulation de l'activation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>. Une expérience sur le rat a montré que l'administration au long cours de rispéridone entraînait une augmentation de l'affinité des récepteurs CB1 au niveau du noyau arqué (de 40 %), de l'hippocampe (25-30 %) et de l'amygdale (35 %), sans augmenter le nombre de récepteurs. Une autre expérience a évalué l'impact des ASG sur la densité de récepteurs cannabinoïdes du complexe vagal dorsal (CVD). Au bout d'une semaine, l'olanzapine a induit une forte diminution (39 %) des récepteurs cannabinoïdes, tandis que l'halopéridol et l'aripiprazole n'ont eu aucun impact. Au bout de 12 semaines, la diminution observée des récepteurs est de 46 % avec l'olanzapine, de 12 % avec l'aripiprazole alors que l'halopéridol n'a toujours produit aucun effet. Seuls les sujets traités par olanzapine ont pris du poids. Les auteurs ont émis l'hypothèse que les ASG contribueraient à augmenter la libération des endocannabinoïdes, ce qui conduirait, par compensation, à une diminution des récepteurs cannabinoïdes. La prise de poids sous ASG serait ainsi due à l'augmentation de la libération des endocannabinoïdes, qui conduirait à inhiber les neurones

anorexigènes à POMC du CVD, la densité des récepteurs cannabinoïdes diminuant par compensation pour tenter de rétablir l'homéostasie métabolique. Le CVD reçoit également des signaux hormonaux, notamment de la ghréline. Ce peptide est sécrété par l'estomac, sa forme acylée étant active. La ghréline acylée est le seul peptide orexigène du tractus gastro-intestinal. La ghréline activée exerce un effet stimulant de la prise alimentaire en activant les neurones à NPY et AgRP du noyau arqué (l'AgRP étant un antagoniste endogène des récepteurs à la mélanocortine MC3R et MC4R) par le biais de son récepteur, le GHS-R 1a. La ghréline est également impliquée dans la prise alimentaire due à l'activation du système de la récompense. La ghréline acylée possède un pouvoir adipogène. L'augmentation de la masse grasse résulterait de l'activation de l'AMPK au niveau central et de la stimulation de la lipoprotéine lipase, de la fatty-acyl synthase et de l'expression du facteur de transcription adipogénique PPAR $\gamma$  au niveau périphérique. De plus, au niveau des adipocytes, la ghréline inhibe la lipolyse induite par la signalisation  $\beta$ -adrénergique, ainsi que la libération de lipides. La ghréline tend donc par ces mécanismes à augmenter la masse grasse et la prise de poids. Elle aurait également une action hyperglycémiant.

Le taux de ghréline varie inversement avec l'IMC. Les obèses ont les taux de ghréline les plus faibles, tandis que l'anorexie mentale est associée à des taux très importants. L'impact des ASG sur la ghréline a été très étudié, mais les différentes variables (temps, dosage des différentes formes de ghréline, type d'ASG) rendent l'interprétation des résultats difficile. Les taux de ghréline dans les études sont soit augmentés, soit diminués, soit inchangés en fonction des ASG. Au total, les taux de ghréline sont augmentés dans les études d'une durée supérieure à un an, alors que ces taux étaient diminués ou inchangés pour des durées de traitement plus brèves. Un effet causal de la ghréline sur la prise de poids est peu probable puisque celle-ci se fait généralement dans la première année de traitement. L'hypothèse actuelle est que les changements des taux de ghréline sont une réponse à la prise de poids, à l'instar de ce qui est observé dans l'obésité.

Les récepteurs adrénergiques  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ , ainsi que les récepteurs muscariniques M3 participent également au mécanisme de la prise de poids des patients sous antipsychotiques à travers leur action sur l'insuline et la glycémie.

Les importantes différences de prise de poids entre les personnes traitées par un même antipsychotique trouvent probablement leur origine dans l'individualité génétique.

### **Ampleur de la prise de poids provoquée par les principaux antipsychotiques**

L'utilisation de la clozapine est liée à une prise de poids moyenne comprise entre 4 et 11 kg selon les études. Par ailleurs, dans certaines études, plus des trois quarts des patients sont victimes d'une augmentation supérieure à 10 % et plus

d'un tiers d'une augmentation supérieure à 20 % de leur poids corporel, certains prenant plus de 30 kg. La prise de poids survient surtout durant la première année, mais peut se prolonger jusqu'à la troisième année (Nasrallah, 2003).

L'olanzapine entraîne une prise de poids comparable à celle de la clozapine, avec une moyenne atteignant 12 kg aux posologies usuelles dans une étude qui a exploité les résultats de quatre essais cliniques contre placebo et halopéridol, avec un total de presque 3 000 dossiers. La prise de poids dépend de la dose utilisée puisque cette même étude a montré qu'une posologie de 1 mg/jour (posologie qui n'est pas utilisée en pratique courante) n'entraîne « qu'une » augmentation de poids de 3 kg (Nemeroff, 1997). Cependant, aux posologies habituellement utilisées (5-20 mg/jour) il n'y a pas d'effet dose. Un faible poids précédant l'instauration du traitement est un facteur de risque. Plus de 40 % des patients ont une prise de poids supérieure à 7 %. Enfin, 20 % des patients considèrent la prise de poids comme un effet indésirable important (Nasrallah, 2003).

La prise de poids liée au traitement par la rispéridone n'est pas dose-dépendante et elle n'est pas corrélée non plus au taux plasmatique de rispéridone. Les études montrent que la prise de poids moyenne est comprise entre 2 et 3 kg par patient, que ce soit à 8, 30 semaines ou encore à un an (Nasrallah, 2003).

La ziprasidone n'est associée en moyenne à aucune prise de poids ou à une prise minime (moins de 1 kg en 6 semaines). Moins de 10 % des patients gagnent plus de 7 % de leur poids.

La méta-analyse d'Allison et al (1999) a inclus différentes études concernant entre autres la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone et la ziprasidone. Elle montre qu'après 10 semaines de traitement aux doses usuelles, la ziprasidone n'entraîne pas de prise de poids significative, alors que la clozapine fait prendre 4,45 kg, l'olanzapine 4,15 kg et la rispéridone 2,10 kg. Selon cette même étude, le sertindole conduit à prendre en moyenne 3 kg en 10 semaines. La quétiapine entraîne une prise de poids modérée et non dose-dépendante : en moyenne 3 kg durant les premiers mois, le poids restant stable ultérieurement, cependant certains auteurs rapportent une prise de poids de 2 à 6 kg à long terme chez certains patients. L'aripirazole semble associé à une prise de poids moyenne minime, inférieure à 1 kg. La proportion de patients traités par ce médicament ayant un gain de poids supérieur à 7 % est de l'ordre de 8 %, comparable aux résultats observés avec l'halopéridol (DeLeon et al., 2004).

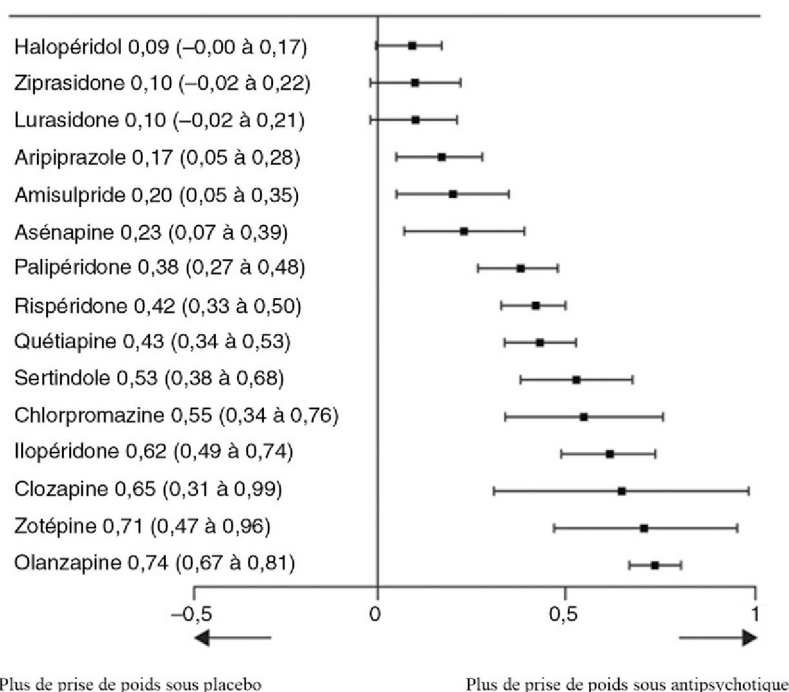
La méta-analyse d'Allison et al (1999) a également mis en évidence la prise de poids après 10 semaines de traitement par différents antipsychotiques de première génération. L'halopéridol n'entraîne pas de prise de poids significative (moins de 1 kg). Le pimozide ne fait pas prendre de poids, voire pourrait en faire perdre. La loxapine n'entraîne pas de prise de poids. En moyenne, la chlorpromazine fait prendre moins de 3 kg et la thioridazine un peu plus. Une



revue systématique de la littérature a conclu à une prise de poids significative lors d'un traitement à court terme (moins de 12 semaines) des patients traités par ilopéridone ( $n = 300$ , + 2,50 kg, IC 95% [1,92-3,08]), par palipéridone ( $n = 3\ 552$ , + 1,24 kg, IC 95% [0,91-1,57]), par asénapine ( $n = 751$ , + 1,16 kg, IC 95% [0,83-1,49]) et par lurasidone ( $n = 999$ , + 0,49 kg, IC 95% [0,17-0,81]). L'analyse d'études de traitement à long terme a rapporté une prise de poids par rapport au placebo, de l'asénapine ( $n = 311$ , + 1,30 kg, IC 95% [0,62-1,98]) et de la palipéridone ( $n = 1\ 174$ , + 0,50 kg, IC 95% [0,22-0,78]) (De Hert *et al.*, 2012).

La méta-analyse de Leucht *et al.* (2013) a comparé la prise de poids causée par les médicaments antipsychotiques sur une période de 6 semaines par rapport à un placebo. À l'exception de l'halopéridol, de la ziprasidone et de la lurasidone, tous les antipsychotiques ont favorisé un gain de poids supérieur au placebo. La clozapine, l'ilopéridone, la chlorpromazine, le sertindole, la quétiapine, la rispéridone et la palipéridone ont entraîné un gain de poids significativement supérieur à l'halopéridol, la ziprasidone, la lurasidone, l'aripiprazole, l'amisulpride et l'asénapine. L'olanzapine est le produit ayant causé la plus forte augmentation du poids (fig. 6.2). La méta-analyse de Rummel-Kluge *et al.* (2010) a comparé la tolérance métabolique et les effets sur la prise de poids des ASG. Ce travail a porté sur 48 études de 2 à 6 mois incluant la rispéridone, l'olanzapine, l'amisulpride, l'aripiprazole, la clozapine et la quétiapine. L'olanzapine a induit davantage de prise de poids que les autres ASG à l'exception de la clozapine qui a été comparable à l'olanzapine. L'olanzapine a engendré une prise de poids de 2,11 kg (IC 95 % [1,29 ; 2,94]) de plus que l'amisulpride, de 2,44 kg (IC 95 % [1,61 ; 3,27]) de plus que la rispéridone, de 2,68 kg (IC 95 % [1,10 ; 4,26]) de plus que la quétiapine et de 3,9 kg (IC 95 % [1,62 ; 6,19]) de plus que l'aripiprazole.

Une autre méta-analyse (Bak *et al.*, 2014) a évalué la prise de poids sous antipsychotiques au fil du temps. Elle prend en compte 4 périodes : de 0 à 6 semaines, de 6 à 16 semaines, de 16 à 38 semaines et au-delà de 38 semaines. Dans les 257 études analysées, la plupart des antipsychotiques ont significativement modifié le poids initial des patients à l'exception de l'amisulpride, de l'aripiprazole, de l'asénapine, du sertindole et de la ziprasidone. L'olanzapine et la clozapine sont associées aux plus grandes variations de poids, mais les APG sont également responsables d'une augmentation du poids significative. L'augmentation du poids des patients est significativement plus importante dans la phase 4 (> 38 semaines), que dans la phase 1 (0-6 semaines) pour l'olanzapine et les APG. Les patients prennent en moyenne 1,74 kg (IC 95% [0,50-2,99]) de plus sous olanzapine dans la phase 4 que dans la phase 1. Pour les APG, la phase 4 est responsable d'une prise de poids supérieure de 2,79 kg (IC 95% [1,12-6,70]) par rapport à la prise de poids observée durant la phase 1. Les autres antipsychotiques n'ont pas montré de différence significative d'une période à l'autre en termes de prise de poids.



**Figure 6.2.** Prise de poids sous antipsychotiques (différence moyenne standardisée 95 % IC).

Source : Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62.

Cette méta-analyse (Bak *et al.*, 2014) a également comparé l'évolution de la prise de poids des patients naïfs de tout traitement. Les valeurs sont hétérogènes. Cependant, dans les 39 études analysées, la prise de poids des patients durant la première phase de traitement (0-6 semaines) est significative pour l'olanzapine (3,42 kg), la quétiapine (1,91 kg) et la rispéridone (2,68 kg). Durant la phase 4 (> 38 semaines), les patients recevant l'olanzapine ont pris 5,41 kg (IC 95% [0,17-6,13]) de plus que dans la phase 1. Pour l'ensemble des antipsychotiques, la prise de poids a été plus importante dans le groupe de patients naïfs de tout traitement que chez les patients ayant déjà été traité par un antipsychotique.

Enfin une méta-analyse de 21 études comparant le poids des enfants et des adolescents de moins de 18 ans sous olanzapine, rispéridone ou aripiprazole, a mis en évidence une prise de poids de 3,45 kg (IC 95% [2,93-3,98]) avec l'olanzapine, de 1,77 kg (IC 95% [1,35-2,20]) avec la rispéridone et 0,94 kg (IC 95% [0,65-1,24]) avec l'aripiprazole. Les données concernant

la rispéridone sont très hétérogènes, du moins pour les indications, la durée de traitement et l'âge des patients (Almandil *et al.*, 2013).

## Prévention et prise en charge de l'obésité liée aux antipsychotiques

Une prise de poids sous antipsychotiques n'est pas l'apanage des ASG. Toutefois, d'importantes différences existent entre les différents antipsychotiques et deux produits de deuxième génération sont particulièrement iatrogènes dans ce domaine : la clozapine et l'olanzapine. De ce fait, leur prescription doit faire l'objet d'une évaluation soignée des bénéfices et des risques encourus. Il n'est probablement pas fondé de prescrire de l'olanzapine chez des patients n'ayant jamais reçu d'antipsychotique auparavant. Les patients qui prennent de l'olanzapine ou de la clozapine doivent faire l'objet d'une surveillance renforcée de leur poids. Ces deux médicaments doivent être utilisés en monothérapie dans la mesure du possible. La prescription d'un antipsychotique est soumise à la recherche d'un compromis entre ses effets thérapeutiques et ses effets iatrogènes (en particulier neurologiques et métaboliques) dans un contexte clinique particulier (c'est-à-dire qu'il faut tenir compte de l'histoire clinique et thérapeutique particulière du patient concerné).

### À retenir

#### Prise de poids sous antipsychotique

Plusieurs stratégies thérapeutiques permettent de limiter la prise de poids sous antipsychotiques :

- choisir un médicament bien toléré du point de vue pondéral ;
- adapter le régime alimentaire du patient (ration normo- ou hypocalorique équilibrée) ;
- inciter à la pratique d'un sport ou d'une activité physique régulière.

L'APA recommande d'instaurer une prise en charge nutritionnelle ou médicale associée à une surveillance accrue du poids, voire un changement d'antipsychotique, lorsque le BMI augmente de plus de une unité pour un BMI  $\geq 18,5$ . La substitution par la ziprasidone de l'olanzapine entraîne une perte de poids significative et la substitution par la ziprasidone de la rispéridone apporte des résultats encourageants (Blin et Micallef, 2001). Un essai randomisé a montré que remplacer l'olanzapine, la quétiapine ou la rispéridone par de l'aripiprazole permet une réduction du poids et une amélioration des paramètres métaboliques (Stroup *et al.*, 2011).

L'ANSM a élaboré des recommandations de suivi cardiométabolique (poids, glycémie, bilan lipidique, pression artérielle) des patients traités par antipsychotiques (mars 2010). Elles sont disponibles à l'adresse [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf)

## Diabète

Le diabète est défini par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l, selon les critères proposés par l'American Diabetes Association en 1997 et retenus par l'Anaes en 1999. Le diabète expose à des complications métaboliques aiguës et il génère à long terme des complications cardiovasculaires générales ainsi qu'une neuropathie diabétique.

### Hypothèses physiopathologiques

Les antipsychotiques, en particulier les ASG, ont été incriminés dans le développement d'un diabète (majoritairement de type 2, non insulino-dépendant) chez les patients psychotiques. Néanmoins, l'analyse du risque lié à la prise de ces médicaments est rendue complexe par le fait que la prévalence du diabète de type 2 est plus élevée chez les patients souffrant de schizophrénie non traitée que dans la population générale (2 à 4 fois plus) (Mukherjee *et al.* 1996). Cela semble également être le cas dans le trouble bipolaire (2 à 3 fois plus) (Cassidy *et al.*, 1999). Des causes génétiques communes à ces troubles psychotiques et au diabète, ou l'intervention des hormones hyperglycémiantes du stress, pourraient expliquer cette association (Dinan, 2004). Par ailleurs le mode de vie sédentaire, le tabagisme et le régime alimentaire trop riche en graisses ou globalement déséquilibré favorisent également le développement d'un diabète chez de nombreux schizophrènes.

Le rôle diabéto-gène des antipsychotiques peut s'exercer à plusieurs niveaux. Les ASG induisent une résistance périphérique à l'insuline associée à une sécrétion accrue d'insuline, à l'instar de ce qui est observé dans le diabète de type 2. La sécrétion d'insuline est régulée par les catécholamines, avec une stimulation exercée par les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques contre-balancée par l'effet inhibiteur des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques. Cependant, des expériences ont montré que la prazosine (antagoniste  $\alpha_1$ ) ne changeait pas les taux d'insuline mais augmentait la glycémie. Une expérience menée chez l'animal a montré que la yohimbine, un antagoniste  $\alpha_2$ , bloquait l'augmentation de la glycémie habituellement observée avec la clozapine et la chlorpromazine. Ceci suggère que l'antagonisme des autorécepteurs  $\alpha_2$  pourrait contrecarrer les effets antagonistes  $\alpha_1$  des antipsychotiques. Le rapport d'affinité  $\alpha_1/\alpha_2$  des antipsychotiques pourrait être un marqueur du contrôle glycémique. Les récepteurs muscariniques M3 sont également impliqués dans le contrôle de la glycémie et les phénomènes de résistance à l'insuline. L'antagonisme des récepteurs M3 altérerait la sécrétion d'insuline mais ne provoquerait pas en soi une hyperglycémie. Une expérience avec des souris knockout pour le récepteur M3 a montré une diminution du pic d'insuline après une épreuve de charge au glucose. L'antagonisme M3 serait ainsi capable de diminuer la capacité des cellules  $\beta$  du pancréas à répondre à une hyperglycémie mais ne modifierait pas la sécrétion basale d'insuline. Une autre étude a montré que

la clozapine inhibe dès le 7<sup>e</sup> jour de traitement – pas auparavant – la sécrétion d'insuline, que ce soit en réponse à une hyperglycémie ou non. L'association d'un antagonisme 5-HT<sub>2A</sub>, qui inhibe la recapture du glucose par le muscle squelettique, à un antagonisme M3 conduirait à une incapacité d'adaptation des cellules  $\beta$  du pancréas. La ghréline aurait également un impact sur la glycémie. La fraction active influencerait négativement la production d'insuline et positivement celle du glucagon par le pancréas. De plus elle diminuerait l'action de l'insuline, en inhibant la protéine kinase B (enzyme impliquée dans l'effet de l'insuline), et elle stimulerait les enzymes de la néoglucogénèse hépatique. Ainsi, la ghréline acylée aurait une action plutôt hyperglycémiant et elle induirait une résistance à l'insuline au niveau du foie et du muscle squelettique (Roerig *et al.*, 2011).

Le rôle du tissu adipeux a également été évoqué. Les récepteurs histaminergiques H1, qui contribuent à la prise de poids, participent indirectement à l'insulinorésistance. L'augmentation de la leptine consécutive à la prise de poids causée par les antipsychotiques jouerait un rôle central dans le développement de la résistance à l'insuline. La leptine régule normalement à la baisse la sécrétion d'insuline, la prise alimentaire et elle augmente la dépense énergétique. Les mécanismes qui expliqueraient la « résistance à la leptine » observée chez les obèses ne sont pas élucidés. D'autres adipocytokines, notamment la *tumor necrosis factor* (TNF $\alpha$ ) et l'interleukine 6 (IL-6) seraient impliquées dans l'insulinorésistance associée à l'obésité. La sécrétion de TNF $\alpha$  serait augmentée pendant les phases de prises de poids et elle diminuerait ainsi l'expression de l'adiponectine, une adipocytokine responsable de l'augmentation de la sensibilité à l'insuline du foie et du muscle squelettique (Starrenburg et Bogers, 2009).

## Diabète chez les patients sous antipsychotiques de première et deuxième générations

Des cas de diabète provoqués par la chlorpromazine ont été rapportés dès les années 1950. L'introduction des phénothiazines a en effet multiplié par 4 l'incidence du diabète chez les patients hospitalisés en psychiatrie (Melkersson et Dahl, 2004). Selon une étude cas-témoin ayant impliqué 7 227 patients diabétiques et 6 780 patients psychiatriques témoins, tous traités par antipsychotiques, la chlorpromazine et la perphénazine augmenteraient modestement, mais significativement le taux de diabète (Melkersson et Dahl, 2004). D'autres études mettent en évidence une augmentation de la prévalence du diabète chez les patients traités par APG (quoique moins importante qu'avec ceux de seconde génération) et ceci en particulier chez les patients de moins de 60 ans. Sernyak *et al.* (2002) ont étudié 38 632 patients aux États-Unis, la prévalence du diabète observée avec les antipsychotiques de première génération peut être considérée comme plus élevée que celle de la population générale américaine.

Selon une revue de la littérature, 81 études de cas, concernant majoritairement des traitements par clozapine et olanzapine, ont été publiées entre 1994 et 2002 (Schwenkreis et Assion, 2004). Le même travail a répertorié 9 études systématiques sur la question, publiées entre 1998 et 2003, alors que d'autres auteurs ont recensé 11 études publiées entre 2001 et 2003 comparant les effets d'au moins deux antipsychotiques sur l'équilibre glycémique (Melkersson et Dahl, 2004). La clozapine entraîne une augmentation de la glycémie, y compris chez les patients ayant auparavant une régulation glycémique normale. La clozapine agirait directement sur la sécrétion d'insuline puisqu'il existe une corrélation entre taux d'insuline et clozapinémie, alors qu'il n'existe aucune corrélation entre insulïnémie et taux sanguin de perphénazine ou de zuclopenthixol, chez les patients traités par ces substances (Melkersson et Dahl, 2004). Dans une étude observationnelle de 82 patients traités par clozapine sur une période de 5 ans (Henderson *et al.*, 2000), 37 % ont développé un diabète. Ces patients, âgés de 36 ans en moyenne, avaient un IMC moyen de 27, ce qui signifie qu'ils avaient un surpoids mais qu'ils n'étaient pas obèses. D'autres études ponctuelles ont retrouvé une prévalence plus faible de diabète, même en tenant compte des cas d'intolérance au glucose. Par rapport aux antipsychotiques de première génération, la clozapine paraît associée à un risque de diabète plus important chez les sujets jeunes de 25 à 34 ans (Wang *et al.*, 2002). Le fait de substituer de la quétiapine au quart du traitement total par clozapine (selon le ratio 2 mg de quétiapine à la place d'un mg de clozapine) entraîne à la fois une perte de poids dans tout le groupe et une baisse de la glycémie chez 20 % des patients qui avaient développé un diabète sous clozapine.

Le pourcentage de patients traités par olanzapine ayant un hyperinsulinisme est élevé puisqu'il atteint 71 % dans certaines études. Parmi ces patients, jusqu'à un tiers pourrait souffrir d'un diabète avéré (Melkersson et Dahl, 2004). Newcomer *et al* ont montré que la glycémie à jeun et les taux d'insuline étaient plus élevés chez les patients traités par olanzapine, clozapine et rispéridone que chez les patients traités par APG ou sous placebo. Une étude clinique d'une durée de 8 semaines, réalisée sur 42 patients non obèses et primotraités par olanzapine, a comparé les taux d'insuline en réponse à des charges glucidiques. La sécrétion d'insuline a été diminuée à la semaine 2, s'est normalisée à la semaine 4 puis elle a augmenté de manière significative à la semaine 8. Les auteurs ont conclu que l'olanzapine pouvait déclencher une réaction biphasique de la fonction des cellules  $\beta$  du pancréas, causant la suppression initiale puis un rebond compensatoire. Au fil du temps les cellules du pancréas n'arriveraient plus à maintenir l'hyperinsulinémie compensatoire entraînant un diabète clinique. L'insulinorésistance a été démontrée chez les patients non-obèses traités par olanzapine et clozapine. La rispéridone n'a, quant à elle, pas été associée à l'insulinorésistance en l'absence d'obésité (Roerig *et al.*, 2011).

En contrôlant l'effet de l'âge, les patients sous ASG présentent un risque de diabète plus élevé de 9 % par rapport à ceux sous APG. Cet effet est particulièrement important chez les patients de moins de 40 ans. Tous les ASG sont associés à un risque élevé dans cette tranche d'âge. [Leslie et Rosenheck \(2004\)](#) ont étudié l'incidence du diabète sur une année chez 56 849 patients traités avec un ASG en monothérapie : 7,3 % des patients (*versus* 6,3 % dans la population générale américaine) ont développé un diabète et 88 patients ont été hospitalisés pour une acidocétose. Le risque d'apparition d'un diabète varierait entre 0,05 % pour la rispéridone, un peu plus de 2 % pour la clozapine et un peu moins pour l'olanzapine. L'aripiprazole et la ziprasidone sont peu diabétoogènes ([Citrome et al., 2014](#)).

### **Prévention du diabète et de ses complications chez les patients sous antipsychotiques**

Des troubles du métabolisme glucidique doivent être recherchés avant d'instaurer un traitement par clozapine, olanzapine et dans une moindre mesure par quétiapine (Melkersson et Dahl, 2001). Une épreuve du type hyperglycémie provoquée orale peut permettre de révéler un trouble du métabolisme glucidique en début de traitement antipsychotique ([Van Eyck et al., 2005](#)). En effet, la sensibilité d'une telle épreuve est plus importante que celle d'une simple glycémie, son utilisation (avec mesure de la glycémie et de l'insulinémie) pouvant de ce fait permettre de dépister une vulnérabilité au diabète avant son expression par une hyperglycémie à jeun.

Une fois le traitement en place il faut exercer une surveillance glycémique et au besoin insulinémique. L'effet des ASG sur l'insuline n'est pas nécessairement associé à une prise de poids. Les patients traités par ASG doivent donc être contrôlés même s'il n'y a pas d'augmentation pondérale. Cependant, une prise de poids de + de 7 %, en particulier lorsqu'elle est rapide, doit alerter le prescripteur et le conduire à vérifier l'absence de diabète.

Les patients traités par des posologies élevées ou recevant d'autres médicaments hyperglycémisants (bêtabloquants, glucocorticoïdes, diurétiques thiazidiques...) doivent faire l'objet d'une surveillance renforcée. Une surveillance trimestrielle pendant la première année, puis semestrielle ultérieurement a été proposée ([Schwenkreis et Assion, 2004](#)). Ces examens sont nécessaires, même en l'absence d'obésité ou d'antécédent de diabète, étant donné le risque lié à la prise de ces antipsychotiques. Par ailleurs, un patient en surpoids recevant n'importe quel antipsychotique doit également faire l'objet de telles mesures de surveillance. Un dosage d'hémoglobine glycosylée peut refléter l'équilibre glycémique des derniers mois, en cas de doute sur un diabète.

La prévention du développement d'un diabète repose sur la recherche des antécédents personnels et familiaux, le contrôle de la ration calorique, la limitation du tabagisme (inducteur d'hyperinsulinisme), la réduction de la

sédation iatrogène et la mise en œuvre d'exercice physique. L'intolérance au glucose et le diabète constituent des contre-indications relatives à la prise de clozapine et d'olanzapine et, dans une moindre mesure, de quétiapine.

## À retenir

### Diabète sous antipsychotique

En cas de développement d'un hyperinsulinisme ou d'un diabète sous traitement par antipsychotiques, il faut substituer un autre produit ou réduire la posologie à la dose minimale efficace si la substitution n'est pas possible.

Lorsque la clozapine ou l'olanzapine ne peuvent être interrompues et qu'un hyperinsulinisme se développe, il faut instaurer une surveillance rapprochée de cette variable, du poids, de la glycémie et de l'hémoglobine glycosylée ; en présence d'un diabète, il faut avoir recours aux antidiabétiques oraux ou à l'insuline.

L'ANSM a élaboré des recommandations de suivi cardiométabolique (poids, glycémie, bilan lipidique, pression artérielle) des patients traités par antipsychotiques (mars 2010). Elles sont disponibles sur [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf)

## Dyslipidémies

La schizophrénie est associée à un doublement du risque de mortalité par pathologie cardiovasculaire (Meyer et Koro, 2004). À côté du tabagisme considérable de ces patients, les hyperlipidémies (hypertriglycéridémies et hypercholestérolémies) font partie des facteurs de risque qui doivent être pris en considération, au même titre que le diabète et la prise de poids. Les hypertriglycéridémies font également courir un risque de pancréatite aiguë. Or le rôle iatrogène des antipsychotiques dans le domaine lipidique est loin d'être négligeable, à l'instar du diabète et de la prise de poids.

Des études réalisées à partir des années 1970 ont mis en évidence le rôle iatrogène des phénothiazines (dont la chlorpromazine et la lévomépromazine) sur le bilan lipidique. Ces substances entraînent en effet des hypertriglycéridémies et des hypercholestérolémies. Au contraire, les butyrophénones (telles que l'halopéridol) sont relativement exemptes de ce type d'effets indésirables (Meyer et Koro, 2004).

Parmi les ASG, seules les dibenzodiazépines sont associées à des effets notables sur les lipides sanguins. La grande majorité des études concernant la clozapine montre une association entre la prise de cet antipsychotique et l'hypertriglycéridémie, mais pas l'hypercholestérolémie. En ce qui concerne l'olanzapine, les études ont également rapporté un effet plus marqué sur les triglycérides (avec un risque d'hypertriglycéridémie sévère), que sur la cholestérolémie. Dans l'étude CATIE, la variation moyenne du cholestérol total par rapport à la valeur initiale était de +9,4 mg/dl pour l'olanzapine



contre  $-8,2$  mg/dl pour la ziprasidone et  $+6,6$  mg/dl pour la quétiapine. La variation moyenne des triglycérides par rapport à la valeur initiale était de  $+40,5$  mg/dl pour l'olanzapine contre  $-16,5$  mg/dl pour la ziprasidone et  $+21,2$  mg/d pour la quétiapine (Lieberman *et al.*, 2005). Ces résultats ont été confirmés par l'étude européenne EUFEST dans laquelle les taux d'hypercholestérolémie (cholestérolémie  $\geq 5,17$  mmol/l) ont varié entre 28 % pour la quétiapine et 56 % pour l'olanzapine et les taux d'hypertriglycéridémie (triglycéridémie  $\geq 1,69$  mmol/l) ont été compris entre 26 % pour la quétiapine et 39 % pour l'olanzapine et l'halopéridol (Kahn *et al.*, 2008).

La méta-analyse de Rummel-Kluge *et al.* (2010) a confirmé que l'olanzapine entraîne une augmentation plus importante du cholestérol que l'aripiprazole ( $n = 789$  ; variation moyenne (VM) =  $+15,35$  mg/dl ; IC 95% [9,08-21,62]), que la rispéridone ( $n = 1\ 802$ , VM =  $+12,92$  mg/dl ; IC 95% [8,22-17,62]) et que la ziprasidone ( $n = 1\ 502$ , VM =  $+15,83$  mg/dl ; IC 95% [5,95-25,72]). La quétiapine entraîne une augmentation plus importante du cholestérol que la rispéridone ( $n = 1\ 433$ , VM =  $+8,61$  mg/dl ; IC 95% [4,66-12,56]). Enfin la rispéridone entraîne une augmentation plus importante du cholestérol que l'aripiprazole ( $n = 83$ , VM =  $+22,3$  mg/dl ; IC 95% [4,91-39,69]) et la ziprasidone ( $n = 767$ , VM =  $+8,58$  mg/dl ; IC 95% [1,11-16,04]) (Rummel-Kluge *et al.*, 2010). L'utilisation de l'amisulpride n'a conduit à aucune observation de dyslipidémie. La revue systématique de De Hert *et al.* a comparé les effets métaboliques des quatre nouveaux antipsychotiques ; la lurasidone, l'asénapine, l'ilopéridone et la palipéridone. Ces auteurs n'ont retenu aucune différence cliniquement significative entre les quatre ASG et le placebo concernant les taux de cholestérol dans les essais à court terme, à l'exception de l'ilopéridone pour le cholestérol total ( $n = 300$ , VM =  $+11,60$  mg/dl ; IC 95% [4,98-18,22]), pour le HDL-cholestérol ( $n = 300$ , VM =  $+3,6$  mg/dl ; IC 95% [1,58-5,62]), pour le LDL-cholestérol ( $n = 300$ , VM =  $+10,30$  mg/dl ; IC 95% [4,94-15,66]) et à l'exception de la lurasidone pour le HDL-cholestérol ( $n = 1\ 004$ , VM =  $+1,50$  mg/dl ; IC 95% [0,56-2,44]). L'asénapine a augmenté le cholestérol total au cours des traitements à long terme ( $n = 194$ , VM =  $+6,53$  mg/dl ; IC 95% [1,17-11,89]). En ce qui concerne les triglycérides, seule la palipéridone à court terme ( $n = 1\ 152$ , VM =  $+1,78$  mg/dl, IC 95% [0,40-3,17]) et à long terme ( $n = 791$ , VM =  $-0,20$  mg/dl, IC 95% [-0,40-0,01]) a eu un effet statistiquement significatif par rapport au placebo mais sans effet clinique significatif (De Hert *et al.*, 2012).

La clozapine, l'olanzapine et, dans une moindre mesure la quétiapine ont un effet iatrogène indéniable sur les lipides plasmatiques (Melkersson et Dahl, 2004 ; Meyer et Koro, 2004). Le risque d'accident cardiovasculaire majeur pourrait être multiplié par 2 à 4 chez un fumeur ne présentant pas d'hypertension artérielle exposé à une dibenzodiazépine pendant 10 ans (Meyer et Koro, 2004). De ce fait, ces médicaments font l'objet d'une contre-indication relative en cas d'hyperlipidémie (leur usage devant être réservé dans ce cas à des patients résistants aux autres ASG).

## À retenir

### Risques cardiométaboliques sous antipsychotique

Étant donnée l'augmentation du risque de mortalité par pathologie cardiovasculaire associée à la schizophrénie, tous les patients doivent faire l'objet d'une évaluation des facteurs de risque : quantification de leur consommation tabagique, recherche d'antécédents cardiovasculaires familiaux et personnels, pesée, mesure du tour de taille (le risque étant augmenté en cas de tour de taille supérieur à 90 centimètres, quel que soit le sexe), mesure de la tension artérielle, de la triglycéridémie, de la cholestérolémie totale, LDL et HDL.

L'ANSM a élaboré des recommandations de suivi cardiométabolique (poids, glycémie, bilan lipidique, pression artérielle) des patients traités par antipsychotiques (mars 2010). Elles sont disponibles sur [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf)

La prescription d'antipsychotiques à des patients souffrant de schizophrénie qui cumulent déjà plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire doit tenir compte du risque intrinsèque lié à l'utilisation de ces médicaments. La présence d'une dyslipidémie doit conduire à ne pas utiliser la clozapine, l'olanzapine et éventuellement la quétiapine, sauf en cas de nécessité clinique majeure. Un dosage des lipides sanguins doit être réalisé avant d'utiliser n'importe quel antipsychotique. Une fois le traitement instauré, il faut effectuer une surveillance tous les 5 ans avec les antipsychotiques ayant un faible risque lipidogène (butyrophénones, rispéridone, aripiprazole et ziprasidone), sauf si le bilan lipidique initial était perturbé. La surveillance devra être trimestrielle avec les médicaments à fort potentiel lipidogène que sont les phénothiazines, la clozapine, l'olanzapine, l'ilopéridone et la quétiapine. Elle pourra être réduite ultérieurement à une surveillance annuelle si les taux de lipides restent normaux (Meyer et Koro, 2004, recommandations ANSM)

## À retenir

### Dyslipidémie sous antipsychotiques

En cas d'apparition d'un trouble lipidique sous traitement antipsychotique, le médicament doit être changé ou sa posologie doit être diminuée si une substitution n'est pas possible. En cas de nécessité, il faut recourir aux traitements hypolipémiants.

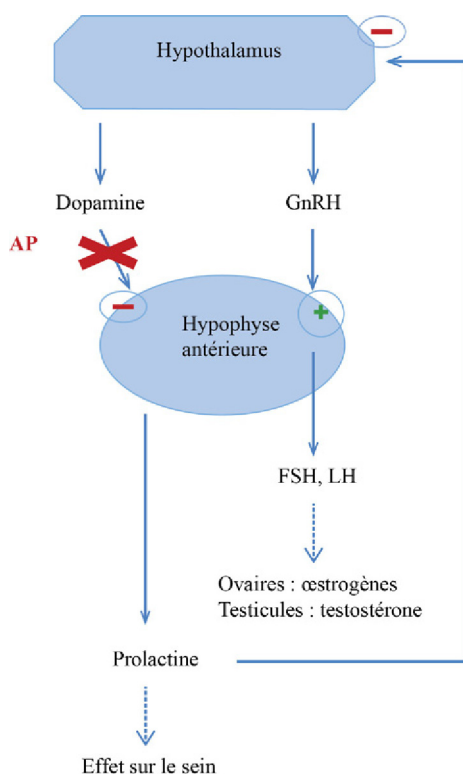
## Effets endocriniens

Les antipsychotiques stimulent la libération de prolactine, de MSH (source d'hyperpigmentation oculaire et cutanée) et d'hormone antidiurétique (ADH), alors qu'ils inhibent la sécrétion d'ACTH, de GH, de TSH, de FSH et de LH.

## Hyperprolactinémie

La libération de prolactine est puissamment inhibée par la dopamine (via les récepteurs D2 tubéro-infundibulaires). L'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques est corrélée à leur affinité pour les récepteurs D2 des cellules lactotropes de l'hypophyse antérieure et à leur capacité à passer la barrière hémato-encéphalique. Les antipsychotiques peuvent induire une hyperprolactinémie, qui reste en général inférieure à la valeur de 100 ng/ml (Peuskens *et al.*, 2014).

Celle-ci peut être responsable d'une galactorrhée et d'une aménorrhée, même si celle-ci résulterait plutôt des effets inhibiteurs des antipsychotiques sur la FSH et la LH (fig. 6.3). Des études récentes montrent qu'une hyperprolactinémie pourrait être associée à la schizophrénie en dehors de tout traitement par antipsychotiques.



**Figure 6.3.** Impact des antipsychotiques sur la sécrétion de prolactine.

AP : antipsychotiques ; GnRH : *gonadotropin releasing hormone* ; FSH : *follicle stimulating hormone* (hormone folliculo-stimulante) ; LH : *luteinizing hormone* (hormone lutéinisante).

L'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques dépend généralement de la posologie, de la durée du traitement, du type d'antipsychotiques (Barnes, 1993) et du sexe. Les femmes sont plus fréquemment touchées que les hommes. Cette différence s'explique par la capacité des œstrogènes à augmenter le taux de prolactine et à améliorer la réponse aux stimuli de la prolactine. C'est ainsi que les femmes en âge de procréer développent plus fréquemment des hyperprolactinémies sous antipsychotiques que les femmes ménopausées. L'association à une contraception orale augmenterait le risque de galactorrhée. Serri et al ont proposé des correspondances entre symptômes cliniques et prolactinémie chez la femme non ménopausée. Un taux de prolactine supérieur à 100 ng/ml est fréquemment associé à un hypogonadisme, une galactorrhée et une aménorrhée ; un taux compris entre 51 et 75 ng/ml est souvent associé à une oligoménorrhée ; un taux compris entre 31 et 50 ng/ml entraîne généralement une simple baisse de libido et une infertilité. Chez l'homme, l'apparition d'une gynécomastie dépend du ratio androgènes/œstrogènes. Le risque ostéoporotique est accru par une hyperprolactinémie prolongée associée à une diminution du taux d'œstrogènes chez la femme (aménorrhée) ou de testostérone chez l'homme. La prolactine est potentiellement impliquée dans les phases tardives des cancers du sein, où elle faciliterait la prolifération cellulaire et réduirait l'apoptose.

Les ASG génèrent en moyenne moins d'hyperprolactinémie que les APG. Leur action sur le système sérotoninergique pourrait expliquer ce phénomène. Cependant, les antipsychotiques associés aux plus forts taux de prolactinémie sont la rispéridone, la palipéridone, l'amisulpride et le sulpiride. La quétiapine et l'aripiprazole sont les deux antipsychotiques présentant le meilleur profil pour cet effet indésirable. La clozapine, l'asénapine et l'ilopéridone induisent peu d'hyperprolactinémie tandis que l'olanzapine et la ziprasidone sont associés à des hyperprolactinémies modérées. La lurasidone a un profil comparable à celui de l'olanzapine.

Les effets des antipsychotiques sur la prolactinémie sont les mêmes chez les enfants et les adolescents que chez les adultes. L'incidence de l'hyperprolactinémie pourrait atteindre 90 % chez les enfants et adolescents traités par halopéridol, 62 % chez ceux qui le sont par rispéridone, 31 % sous olanzapine et 12 % sous quétiapine (Rosenbloom, 2010). Les ASG qui augmentent le moins la prolactinémie chez les enfants et les adolescents sont l'aripiprazole, la quétiapine, la ziprasidone et la clozapine. Dans les études consacrées à cette population, la variation moyenne du taux de prolactine s'étale de + 8,3 à + 49,6 ng/ml avec la rispéridone et de -1,5 à + 13,7 ng/ml avec l'olanzapine. Chez des adolescents traités par 4 mg par jour de rispéridone pendant 8 semaines (n = 257, âge moyen = 15, 6 ans), près d'un sur 5 présente un taux de prolactine supérieur à 100 ng/ml (Pringsheim et al., 2011b). L'hyperprolactinémie est souvent asymptomatique chez

les enfants prépubères (du fait de l'immaturité gonadique). Toutefois, 2,3 % des enfants et des adolescents traités par rispéridone développent une gynécomastie. Chez les jeunes garçons pubères, l'hyperprolactinémie entraîne des dysfonctions sexuelles, mais pas de gynécomastie (Roke *et al.*, 2012). Des hyperprolactinémies prolongées (jusqu'à deux ans) ont été documentées lors de traitements d'entretien par rispéridone (Roke *et al.*, 2009), même si en moyenne la prolactinémie tend à diminuer au fil du traitement. Des études longitudinales de longue durée restent nécessaires pour estimer les hypothétiques conséquences à long terme de ces hyperprolactinémies, telles qu'une baisse de densité osseuse et une augmentation du risque de tumeur hypophysaire.

### Effets secondaires sexuels

Une diminution de l'intérêt sexuel est fréquemment observée avec les phénothiazines et les butyrophénones. L'antagonisme des récepteurs dopaminergiques (entraînant une hyperprolactinémie) et les effets inhibiteurs des antipsychotiques sur la libération des hormones gonadotropes contribuent à expliquer cet effet inhibiteur sur la sexualité. Les antipsychotiques ayant des propriétés antagonistes alpha-adrénergiques et anticholinergiques puissantes, ou ceux qui induisent une hyperprolactinémie sont associés à une plus grande fréquence d'effets secondaires sexuels (Barnes, 1993).

Des difficultés érectiles ont été rapportées avec de nombreux antipsychotiques, mais tout particulièrement pour les APG comme la thioridazine (cet effet a été rapporté par environ 45 % des patients prenant cet antipsychotique). Parmi les ASG, la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine sont anticholinergiques et inhibent les récepteurs  $\alpha$ -1-adrénergiques. L'amisulpride et la rispéridone augmentent la prolactinémie. Des difficultés éjaculatoires, voire même une éjaculation rétrograde, ont été décrites avec les phénothiazines (surtout avec la thioridazine, dans 35 % des cas) et l'halopéridol. Des cas isolés de priapisme, consécutifs à un effet antagoniste  $\alpha$ 1, ont été rapportés avec la chlorpromazine, la thioridazine, la fluphénazine et la rispéridone. Des difficultés orgasmiques ont également été notées chez la femme.

Peu d'études ont été consacrées aux effets indésirables sexuels, alors qu'ils peuvent avoir de graves conséquences sur l'observance du traitement, sur la qualité de vie et sur l'estime de soi. Une revue Cochrane réalisée sur quatre petites études, dont certaines en ouvert, a rapporté l'intérêt possible du sildénafil sur le nombre et la durée des érections ayant conduit à des rapports sexuels satisfaisants. Le passage de la rispéridone ou d'un APG à l'olanzapine a été associé à une amélioration de la fonction sexuelle chez l'homme et la femme dans un essai ouvert de petite taille (Schmidt *et al.*, 2012). L'arrêt du tabac et la reprise d'une activité physique peuvent être favorables aux patients souffrant de dysfonction érectile.

## Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) peut entraîner une hyponatrémie de dilution et des symptômes d'intoxication à l'eau (asthénie, nausées, anorexie et signes d'œdème cérébral : céphalées, syndrome confusionnel, troubles de la vigilance, crises convulsives, voire coma), en particulier lorsqu'il s'accompagne d'une polydipsie. La prise en charge repose sur l'interruption de l'antipsychotique incriminé et sur la restriction des apports hydriques.

Des cas de SIADH ont en particulier été rapportés lors de la prise de chlorpromazine, de fluphénazine, d'halopéridol, de thioridazine ou de clozapine (dans certains cas, ce dernier médicament a permis, au contraire, de réduire l'hyponatrémie chez des patients polydipsiques). Ils ne semblent pas avoir été particulièrement observés en début de traitement, contrairement à ce qui est décrit avec les antidépresseurs (Spigset et Hedenmalm, 1995). Les études contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation en moyenne de la sécrétion d'ADH lors de l'administration d'antipsychotiques. Les quelques cas rapportés peuvent donc être considérés comme idiosyncrasiques.

## Effets thyroïdiens

Un tableau clinique proche de la crise thyrotoxisque et du syndrome malin des neuroleptiques a été observé lors de la prise d'halopéridol ou de perphénazine chez des patients hyperthyroïdiens (Jefferson et Marshal, 1981). Ce tableau comprenait fièvre, rigidité, dyspnée, dysphagie et sueurs profuses. La quétiapine peut être associée à une élévation de la TSH, sans toutefois qu'un tableau d'hypothyroïdie se développe.

## Effets indésirables psychiques et cognitifs

### Effets indésirables psychiatriques

La prescription des APG peut provoquer l'apparition d'un tableau dépressif ou anxieux (l'anxiété pouvant s'instaurer sous forme permanente ou évoluer sous la forme de crises aiguës, parfois dépendantes de la posologie employée). Trois hypothèses principales permettent d'expliquer l'effet dépressogène des APG : un effet iatrogène direct, la production de symptômes dépressifs dans le cadre d'un syndrome extra-pyramidal, ou encore la disparition d'un tableau délirant qui masquait ou protégeait d'une dépression sous-jacente. Dans un grand nombre de cas, les symptômes dépressifs existent avant l'instauration des antipsychotiques et ils s'améliorent sous traitement. Chez certains patients, une dépression post-psychotique peut apparaître à distance de l'épisode psychotique et nécessiter

l'adjonction de faibles doses de traitement antidépresseur (Thibaut et Louchart, 1999).

Des symptômes de l'ordre de l'apathie, de l'asthénie, du découragement, mais aussi parfois d'une tension interne ont été décrits lors de l'utilisation des antipsychotiques incisifs (tels que l'halopéridol) ou sédatifs (tels que la chlorpromazine). Contrairement aux APG, les ASG ont été associés à des effets bénéfiques sur l'humeur et l'anxiété (Kane *et al.*, 1988). Toutefois, un quart des patients prenant de l'aripiprazole se plaint d'anxiété (ce chiffre étant très proche de celui qui est obtenu lors de l'utilisation d'un placebo) (DeLeon *et al.*, 2004).

L'instauration d'un traitement par ziprasidone a été associée dans certains cas à un effet stimulant. Cet effet, caractérisé en particulier par une instabilité motrice, céderait lors de l'augmentation de la posologie de ce médicament.

Le développement de symptômes obsessionnels-compulsifs a été rapporté chez les patients sous ASG. La prévalence de tels symptômes générés de novo (venant s'ajouter aux 10 à 18 % de symptômes préexistants au traitement et exacerbés par lui) atteint 20 à 28 % lors d'un traitement par clozapine et 11 à 20 % lors d'un traitement par olanzapine (Fonseka *et al.*, 2014). Ces manifestations doivent donc être systématiquement recherchées lors de la surveillance d'un traitement par antipsychotique.

La psychose d'hypersensibilité (Chouinard et Chouinard, 2008) s'exprime par une exacerbation des manifestations psychotiques consécutive à la réduction ou à l'interruption d'un antipsychotique. Les manifestations de la psychose d'hypersensibilité, qui surviennent en moyenne 6 semaines après la modification ou l'interruption du traitement, peuvent être confondues avec une rechute de l'affection initiale. À la différence d'une rechute psychotique à proprement parler, la psychose d'hypersensibilité cède très rapidement après réintroduction ou majoration des posologies d'antipsychotiques. Cet effet secondaire est relativement peu connu des psychiatres alors qu'il est fréquent. La prévention d'une telle complication repose sur la prescription de posologies modérées d'antipsychotiques (Demily *et al.*, 2010).

## Effets cognitifs

Les effets des antipsychotiques sur la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et l'apprentissage doivent être considérés dans le contexte des troubles cognitifs liés à la maladie mentale elle-même. La schizophrénie, en particulier, est associée à une altération significative des performances dans ce domaine. Le handicap socioprofessionnel des patients souffrant de schizophrénie découle plus de cette altération (et des symptômes négatifs auxquelles elle est associée) que de l'importance des symptômes positifs. La prescription d'un antipsychotique doit donc tenir compte de ses effets

potentiellement bénéfiques ou délétères sur les performances neurocognitives.

Les APG diminuent les performances motrices et ont des effets négatifs sur l'apprentissage. Des études précliniques ont mis en évidence que ces effets, dus à l'action de ces médicaments sur les noyaux gris centraux, peuvent bloquer toute possibilité d'apprentissage lorsque les récepteurs D2 striataux sont saturés à plus de 80 %. Les ASG sont globalement mieux tolérés d'un point de vue cognitif. Selon les résultats d'une méta-analyse ancienne, ces médicaments pourraient améliorer la fluence verbale, les performances motrices fines, les fonctions exécutives et différentes formes d'attention, mais pas l'apprentissage ni les fonctions mnésiques (Keefe *et al.*, 1999). Toutefois, la comparaison des effets neurocognitifs de différents ASG (olanzapine, quétiapine et rispéridone) et d'un APG (la perphénazine) chez 1 460 patients ayant participé à l'étude CATIE n'a pas montré de différence significative entre les antipsychotiques étudiés : tous ont légèrement amélioré les performances cognitives, y compris l'APG (Keefe *et al.*, 2007).

En clinique, les patients se plaignent de sédation, de troubles mnésiques, ou encore de troubles de l'attention. Certains de ces effets indésirables sont à rapporter aux effets anticholinergiques des médicaments employés.

Les effets cognitifs d'un antipsychotique doivent être mis en rapport avec son profil d'action pharmacologique. De ce point de vue, une baisse des performances cognitives est attendue avec un médicament entraînant une réduction de l'activité cholinergique muscarinique, de l'activité 5-HT<sub>2A/2C</sub>, alpha<sub>2A</sub> ou D1/D2 ou bien une augmentation de l'activité 5-HT<sub>1A</sub>. Au contraire, une augmentation de l'activité cholinergique muscarinique, de l'activité 5-HT<sub>2A/2C</sub>, ou de l'activité alpha<sub>2A</sub> peut améliorer les performances cognitives. Les médicaments qui augmentent le nombre de récepteurs D1 ou leur activité peuvent aussi améliorer ces performances. En pratique, une action simultanée sur plusieurs systèmes est probablement la meilleure façon d'aider les patients de ce point de vue, étant données les interactions (cholinergique-sérotoninergique et cholinergique-dopaminergique, par exemple) entre les systèmes de neurotransmission (Keefe *et al.*, 1999). Néanmoins, il n'est pas possible d'anticiper complètement le profil cognitif d'un antipsychotique avant de l'avoir testé en clinique, d'où la nécessité de se référer à des études bien conduites.

En pratique courante, pour un patient donné, il est indispensable de prendre en compte cette dimension, en réalisant une évaluation neuropsychologique sommaire au début d'un traitement, puis au bout d'un an. Cette évaluation donne des indications précieuses quant à la capacité du sujet à affronter des problèmes quotidiens, il est nécessaire d'en tenir compte dans l'adaptation des prescriptions.



## Effets indésirables neurovégétatifs

### Effets anticholinergiques

Les antipsychotiques ayant des propriétés anticholinergiques sont principalement les phénothiazines pipéridinées et aliphatiques, ainsi que la clozapine et l'olanzapine. Ces propriétés jouent un rôle dans la bonne tolérance neurologique de ces médicaments. À côté de cela, elles sont responsables d'un certain nombre d'effets indésirables qui peuvent compromettre l'observance, entraîner des contre-indications, nécessiter une surveillance de la tolérance de ces produits.

### Effets anticholinergiques centraux

Les effets anticholinergiques centraux peuvent être à l'origine de symptômes confusionnels, de modifications de l'humeur (euphorie), de troubles mnésiques et de troubles attentionnels. Ils peuvent aggraver l'expression de troubles démentiels. À l'extrême, ces troubles peuvent prendre la forme d'un syndrome anticholinergique central, caractérisé par l'apparition d'une confusion, d'une mydriase et d'une tachycardie, pouvant s'accompagner de signes cutanés (éruption).

Enfin, les effets anticholinergiques des antipsychotiques ont été incriminés dans l'apparition des dyskinésies tardives (après qu'on leur ait attribué au contraire un rôle dans la prévention de celles-ci), sans que cet effet puisse être démontré formellement (Petit *et al.*, 1995).

### Effets anticholinergiques périphériques

Ils se caractérisent en particulier par les effets suivants : sécheresse buccale (associée à un risque accru de caries dentaires), constipation, hyperthermie et diminution de la sudation, troubles de la miction (voire rétention aiguë d'urines), troubles de l'accommodation et mydriase avec risque de fermeture de l'angle irido-cornéen. Les antipsychotiques ayant des propriétés anticholinergiques sont, de ce fait, contre-indiqués en cas de glaucome aigu à angle fermé et d'hypertrophie bénigne de la prostate associée à une dysurie.

L'association de correcteurs anticholinergiques aux antipsychotiques ayant des propriétés anticholinergiques est fortement déconseillée car elle augmente le risque de ces effets secondaires et ceci en particulier chez les patients âgés. Ces patients nécessitent donc une surveillance particulièrement attentive.

Les effets anticholinergiques des antipsychotiques tels que la clozapine et certaines phénothiazines peuvent altérer la déglutition et favoriser les fausses routes. La présence de dyskinésies tardives aggrave ce risque. Ils peuvent également ralentir la vidange gastrique et freiner la motilité intestinale

et entraîner, de ce fait, un reflux gastro-oesophagien, une anorexie, des nausées, des vomissements, ainsi qu'une constipation.

La prescription d'antipsychotiques doit être associée à la surveillance du transit intestinal pour éviter les complications d'une constipation rebelle. Celle-ci peut être grave : elle peut aller jusqu'à la constitution d'un syndrome d'Ogilvie ou pseudo-obstruction colique aiguë (c'est-à-dire une dilatation colique non-occlusive, non consécutive à un obstacle mécanique), en particulier lors de l'utilisation d'halopéridol ou de clozapine (Levin *et al.*, 2002). La prévalence de la constipation des patients traités par clozapine atteint 14 à 60 %. Dans les cas extrêmes, des occlusions ou des ileus paralytiques, qui ne sont pas détectés et traités rapidement, peuvent conduire au décès. Palmer *et al* ont décrit 102 cas d'évènements gastro-intestinaux sévères sous clozapine. Dans cet échantillon, le taux de mortalité atteignait 27,5 % et une large morbidité, due en grande majorité à des résections intestinales, a été observée. Les patients traités par clozapine doivent être étroitement surveillés, la mortalité due à la constipation pouvant être supérieure à celle de l'agranulocytose (cité dans De Hert *et al.*, 2011). Par ailleurs, la constipation peut être associée à un ralentissement de la résorption intestinale pouvant retentir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments pris par le patient. La constipation doit être prévenue par un régime riche en fibres et elle sera corrigée par la prescription de laxatifs non irritants (laxatifs osmotiques tels que le Duphalac®, le Transipeg® ou l'Importal® ; mucilages tels que le Normacol® ; ou encore huile de paraffine sous la forme de gelée Lansoyl®, par exemple).

La sécheresse de la bouche peut être diminuée par la prescription de composés stimulant la sécrétion salivaire (3 à 6 comprimés par jour de Sulfarlem S25®, pastilles de SST® à sucer), par l'utilisation de substituts salivaires (Artisial® ou Aequasyl®) ou, plus simplement, par la mastication de chewing-gums sans sucre, la stimulation mécanique de la production salivaire étant très efficace. La consommation de boissons sucrées ou de bonbons est fortement déconseillée car elle augmente le risque de prise de poids et de caries dentaires.

## Autres effets neurovégétatifs

### Effets antagoniste du système adrénergique

Les principaux effets indésirables dus à une action sur les récepteurs  $\alpha 1$  sont les suivants : sédation, hypotension orthostatique (l'importance de celle-ci n'étant pas corrélée à l'affinité d'un antipsychotique pour les récepteurs  $\alpha 1$ ), palpitations et parfois sialorrhée (ce dernier effet est en particulier observé chez environ 25-30 % des patients recevant de la clozapine, du fait des propriétés anti- $\alpha 1$ , anti- $\alpha 2$  et agoniste M4 de ce médicament, qui s'opposent à ses effets anticholinergiques (antagoniste M3). L'olanzapine, qui est également un agoniste M4, est associée à des cas d'hypersalivation.

Cette hypersialorrhée pourrait résulter d'une stimulation excessive des glandes salivaires et d'un trouble du réflexe de la déglutition. Les options thérapeutiques comprennent les agents anticholinergiques, les agonistes  $\alpha_2$ , et la toxine botulinique.

La sédation est également associée aux propriétés anti-histaminiques H1. Elle peut être recherchée en thérapeutique pour contrôler une situation urgente d'agressivité, notamment avec le tiapride, la chlorpromazine, la loxapine ou la lévomépromazine. La première méta-analyse de Leucht et al (Leucht et al., 2009) avait rapporté que seules la clozapine, la quétiapine et la zotépine étaient significativement plus sédatives que l'halopéridol et que l'aripiprazole était significativement moins sédatif. Lorsqu'ils ont comparé les ASG aux APG de faible puissance, les ASG étaient significativement moins sédatifs, à l'exception de la clozapine. Dans leur seconde méta-analyse (Leucht et al., 2013), l'amisulpride et l'ilopéridone étaient les seuls antipsychotiques à n'avoir pas été significativement plus sédatifs que le placebo. La faible affinité de l'amisulpride pour les récepteurs histaminergiques avait été évoquée pour expliquer ce phénomène. L'aripiprazole, la lurasidone, la rispéridone, l'halopéridol, l'asénapine, l'olanzapine, la quétiapine, la ziprasidone, la chlorpromazine, la zotépine et la clozapine avaient été significativement plus sédatifs que le placebo avec des risques relatifs croissants allant de 1,84 pour l'aripiprazole, à 2,76 pour l'halopéridol, 3,34 pour l'olanzapine et jusqu'à 8,82 pour la clozapine.

La prise de certains antipsychotiques est fréquemment associée à une hypotension orthostatique. Silver et al (Silver et al., 1990) ont montré que, parmi 196 patients recevant des APG, environ trois quarts présentent une hypotension posturale une minute après leur levée et environ 15 % après trois minutes. Dans cette étude, malgré une baisse de pression de 28 mm Hg à une minute, les patients ne rapportaient ni vertige ni lipothymie. L'importance de la baisse de TA n'est pas corrélée à la posologie ni à l'âge. La thioridazine entraînait des hypotensions plus importantes que la chlorpromazine ou l'halopéridol. La clozapine et la quétiapine peuvent entraîner une tachycardie de repos et une hypotension orthostatique notables, du fait de leur effet antagoniste  $\alpha$ . Une augmentation posologique progressive permet de réduire le risque d'hypotension grâce à la tolérance qui s'instaure alors. Jusqu'à 30 % des patients âgés traités par rispéridone peuvent présenter une hypotension orthostatique (voir plus haut « Accidents vasculaires cérébraux »).

## Syndrome malin des antipsychotiques

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une complication potentiellement létale des antipsychotiques. Le premier cas a été décrit par Delay et Deniker (1961).

L'incidence est faible (cet effet indésirable touche de 0,02 à moins de 1 % des sujets traités par des antipsychotiques). Ce syndrome a été observé avec

tous les antipsychotiques. Il est caractérisé par une rigidité musculaire, qui se traduit par une élévation des CPK, parfois majeure, et une hyperthermie (le SMN étant d'autant plus sévère que la température dépasse 38.5 °C) qui sont les trois critères majeurs pour le diagnostic selon Levenson (voir [Dieirick et al., 2003](#)). Une dysrégulation neurovégétative (tachycardie, sueurs profuses, hyperpnée, tension artérielle variable) et des troubles de conscience peuvent survenir. Le tableau peut conduire, en l'absence de traitement, au décès en 24 à 48 heures (20 % de mortalité). Une hyperleucocytose est souvent associée. La déshydratation, qui est fréquente, doit être corrigée.

Les facteurs de risque sont le sexe (les hommes sont 2 fois plus touchés que les femmes), la jeunesse (moins de 40 ans), la présence d'un trouble bipolaire, l'administration parentérale de l'antipsychotique, le début du traitement, l'existence d'un trouble cérébral organique ou l'usage d'autres psychotropes en association. Le diagnostic différentiel avec une symptomatologie extrapyramidale importante, une infection, un coup de chaleur, une hémorragie méningée ou une catatonie létale peut être difficile. Cependant, l'interruption du traitement antipsychotique en urgence s'impose au moindre doute ainsi que l'hospitalisation. L'existence de troubles neurovégétatifs, d'une déshydratation, d'une hyperthermie supérieure à 38.5 °C, et de troubles de conscience imposent le transfert en réanimation. Un traitement symptomatique (antipyrétique, maintien des fonctions vitales, correction de la déshydratation) est indispensable. Un traitement agoniste dopaminergique par la bromocriptine (max 60 mg/j per os) ou encore un traitement par dantrolène (injection intraveineuse de 2,5 mg/kg puis des doses complémentaires de 1 mg/kg toutes les 5-10 minutes jusqu'à régression des symptômes) peuvent être prescrits en fonction de la sévérité du tableau clinique (rigidité importante, hyperthermie, altération de l'état général). Le traitement réduirait de moitié la mortalité.

La cause la plus probable du SMN serait l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques centraux.

À distance du SMN, la réintroduction d'un traitement antipsychotique demeure problématique (le risque de récurrence est estimé à 50 %). L'administration prophylactique de bromocriptine pourrait diminuer le risque. La clozapine serait moins souvent associée au risque de SMN et pourrait représenter une alternative thérapeutique intéressante. Le dépistage précoce du SMN chez tout sujet traité par des antipsychotiques doit demeurer une préoccupation constante du clinicien.

## Effets indésirables cardiaques

Les effets indésirables cardiaques avaient été rapportés initialement avec la chlopromazine utilisée à doses élevées, la thioridazine (parfois dès la dose de 100 mg/j, retirée du marché), le droperidol (dont l'utilisation est

associée à d'importantes restrictions), le pimozide et le sultopride (retiré du marché). Ils ont également été observés avec l'halopéridol utilisé à forte dose (plus de 35 mg/j), rapidement ou par voie intraveineuse. En dehors des morts subites par fibrillation ventriculaire, des palpitations, une tachycardie, des syncopes ainsi que des modifications électrocardiographiques (ECG) (allongement de l'espace PR, onde T anormale) ont été rapportées lors des traitements antipsychotiques.

Les antipsychotiques induisent un allongement de l'intervalle QT qui expose à un risque de torsade de pointes (à l'origine de sensations vertigineuses ou de syncopes) qui peut se compliquer de fibrillation ventriculaire, voire de mort subite (Reilly *et al.*, 2000 ; Bednar *et al.*, 2001). L'intervalle QT est défini comme l'intervalle situé entre le début de la dépolarisation et la fin de la repolarisation ventriculaire (du début de l'onde Q jusqu'à la fin de l'onde T). Le potentiel d'action cardiaque se décompose en quatre phases. La dépolarisation de la cellule cardiaque est la conséquence de l'entrée rapide des ions sodium dans la cellule (phase 0). La repolarisation débute par une brève sortie de potassium (phase 1), puis une phase en plateau où l'entrée d'ions calcium s'associe à la sortie des ions potassium (phase 2). La phase 3 de repolarisation, dite rapide, est la conséquence de la sortie massive des ions potassium. Les canaux potassiques sont subdivisés, selon leur vitesse d'activation et de conductibilité, en très rapide (IKur), rapide (IKr) et lent (IKs). La mesure de l'intervalle QT doit prendre en compte la fréquence cardiaque. Pour ce faire, on évalue le QT corrigé ou QTc (QT/racine carrée de RR). L'espace QT peut varier au cours de la journée et il est un peu plus long chez la femme. L'intervalle QTc est à risque au-dessus de 440 ms (plus précisément, le seuil pathologique est franchi lors d'un allongement  $\geq 450$  ms chez l'homme et 460 ms chez la femme, pour les normes européennes). Les antipsychotiques, comme d'autres médicaments, sont capables de bloquer le canal potassique Kv7.1, responsable du courant ionique rapide IKr, induisant un retard dans la repolarisation et donc un allongement de l'espace QT visible à l'ECG (Nielsen *et al.*, 2011). Cependant, en dessous de 500 ms le risque de torsades de pointe est peu important. Dans la majorité des cas, les torsades de pointe se réduisent spontanément, mais elles peuvent également dégénérer en fibrillation ventriculaire et mener à une mort subite. Une analyse de Ray et al a mis en évidence une incidence de 17,9 morts subites d'origine cardiaque pour 10 000 patients-années traités par antipsychotiques, et un ratio des taux d'incidence des patients traités et non traités par antipsychotiques atteignant 1,99. Ces auteurs n'ont pas trouvé de différence entre ASG et APG sur ce critère (cité dans Nielsen *et al.*, 2011).

Parmi les APG, des torsades de pointe ont été signalées avec la cyaméazine, la lévomépromazine et le sulpiride. Des allongements de l'espace QT ont été décrits avec la pipampérone (dont des décès), le penfluridol, la perchénazine, la propériciazine, la pipotiazine, la fluphénazine, la loxapine (précaution non mentionnée dans le RCP) et le flupentixol.

En ce qui concerne les ASG, des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés avec l'olanzapine, la rispéridone, la clozapine, la ziprasidone et, plus rarement, avec la quétiapine. Des torsades de pointe ont été signalées avec l'amisulpride. La commercialisation du sertindole a été suspendue dans certains pays en raison de cas d'allongement du QT. La méta-analyse de Leucht et al n'a pas rapporté de différence significative en termes d'allongement du QT entre un placebo et la lurasidone, l'aripiprazole, la palipéridone et l'asénapine (Leucht *et al.*, 2013). Cependant, tous les antipsychotiques sont susceptibles de modifier l'intervalle QT. Une revue réalisée par une équipe allemande a fourni des chiffres sur les modifications de l'espace QT observées pour chaque antipsychotique (Wenzel-Seifert *et al.*, 2011 ; Citrome, 2013 ; voir le [tableau 6.2](#)). L'effet des antipsychotiques sur l'intervalle QTc semble être dose dépendant, même si pour certains traitements, un surdosage n'a pas causé d'effets plus délétères sur le QT. L'association de plusieurs antipsychotiques n'est pas associée de manière nette à une augmentation du risque de mortalité, mais elle est considérée comme pouvant allonger l'espace QT et donc induire des torsades de pointe (Nielsen *et al.*, 2011).

De nombreuses interactions avec d'autres molécules majorent le risque d'allongement de l'espace QT. Citons en premier lieu la coprescription avec un antiarythmique de type Ia ou III (risque de 1 à 5 %). D'autres molécules induisent un risque plus faible (0,1 à 0,001 %) lors d'une co-prescription : il s'agit des antihistaminiques H1, de certains macrolides ou quinolones, des antidépresseurs tricycliques, des antiviraux, de la fluoxétine, du citalopram, des triptans et du lithium (consulter le site suivant pour obtenir la liste des molécules qui allongent l'intervalle QT ou entraînent des bradycardies : <https://www.crediblemeds.org/everyone/composite-list-all-qt drugs>)

Le risque est également accru par l'existence d'une pathologie cardiovasculaire préexistante : le syndrome du QT long congénital (se manifestant en particulier par des syncopes lors de l'exercice physique, d'un stress ou d'une émotion), les antécédents familiaux de mort subite, la bradycardie, la fibrillation auriculaire, l'altération de la fonction ventriculaire gauche, la consommation de digoxine. Le sexe féminin accroît le risque. Les troubles métaboliques, en particulier l'hypokaliémie (parfois favorisée par les diurétiques), l'hypocalcémie ou encore l'hypomagnésémie, majorent également le risque. En outre, les interactions médicamenteuses (en particulier au niveau du cytochrome P450) peuvent également modifier la pharmacocinétique des médicaments antipsychotiques eux-mêmes et leurs taux sanguins, ce qui peut accroître le risque d'allongement de l'espace QT. L'insuffisance rénale peut également entraîner une accumulation du produit si les posologies ne sont pas réduites.

Les antécédents cardiovasculaires familiaux (et en particulier de mort subite) ou personnels (syncope) doivent être recherchés systématiquement avant la

**Tableau 6.2.** Impact des antipsychotiques sur la mesure de l'espace QT.

Antipsychotique	Prolongation du QTc	Prolongation du QTc (Bazett) comparée à la valeur de référence (ms)	Cas déclarés de torsades de pointe
<i>Première génération</i>			
Thioridazine	+ + +	+28 à 36,6 (n = 60)	+ + +
Halopéridol	+	+3,8 à 8,9 (n = 147 ; traités par 4-15 mg/j)	+ + +
Pimozide	+ + +	+19 à 24 (n = 97)	+
Perphénazine	+	-55 à -16,6 (m = - 35,7 ; n = 4)	+
Fluphénazine	+		+
Flupentixol	+		NR
Zuclopenthixol	Ø	-25,5 à 1,1 (m = - 12,2 ; n = 9)	NR
Chlorpromazine	+ +		+ +
Lévomépromazine	+ +	-18 à 11,8 (m = - 3,1 ; n = 6)	NR
Tiapride	+		+
Pipampérone	+	-10,8 à 9,6 (m = - 0,6 ; n = 15)	+
<i>Seconde génération</i>			
Ziprasidone	+ +	+ 9,7 (n = 3095)	+ + +
Sertindole	+ + +	+ 11 à 30 (n = 510)	+
Quétiapine	+ + +	-2 à + 19,7 (n = 312)	+ +
Rispéridone	+ +	+ 2 à 11,6 (n = 185)	+
Clozapine	+ +	+10 (n = 13)	+
Palipéridone LP*	Ø	+1,7 à 3,7 (n = 1 300)	NR
Sulpiride	+ +		+
Amisulpride	+	-5,9 (n = 12)	+ +
Zotépine	+	+ 8,3 (n = 537)	NR
Olanzapine	+	-4,5 à +8,4 (n = 1 342)	NR
Aripiprazole	Ø	-4 à -3,5 (n = 828)	NR
Ilopidone		+9 à +15,4 (F)	



Antipsychotique	Prolongation du QTc	Prolongation du QTc (Bazett) comparée à la valeur de référence (ms)	Cas déclarés de torsades de pointe
Asénapine		+2 à +5	
Lurasidone#		+9,9 à +11,6 (F)	

(n) : nombre de participants à l'étude ; m = : moyenne ; \* : non commercialisé en France ; # : données extraites d'une étude sur 82 patients traités par 120 ou 600 mg/j, disponible dans le RCP du produit ; (F) : correction selon la formule de Fridericia.

#### Prolongation du QTc :

Ø : Pas à dose thérapeutique ; + : faible (5-9 ms) ou si surdosage ou intoxication ; + + : modéré (9-16 ms) ; + + + : sévère ( $\geq 17$  ms).

#### Cas déclarés de TP :

NR : non reporté ; + : rares cas en association avec d'autres médicaments qui augmentent le risque de torsades de pointe, ou dans le cadre de surdosage ou d'intoxication ; + + : rares cas en monothérapie et/ou à des concentrations thérapeutiques ; + + + : multiple « case report » ou études.

*Citrome, 2013 ; Wenzel-Seifert et al., 2011.*

prescription d'un antipsychotique allongeant le QT, en dehors des situations d'agitation où l'urgence thérapeutique s'impose. Un allongement congénital de l'espace QT constitue une contre-indication formelle à l'utilisation des antipsychotiques. Un ECG avec mesure de l'intervalle QT doit être pratiqué avant l'instauration du traitement. Cet examen est impératif en cas de pathologie cardiaque préexistante ou d'association à un traitement susceptible d'allonger l'intervalle QT. Ultérieurement, une surveillance de l'ECG est effectuée sous traitement. Cette surveillance est impérative chez les sujets à risque.

## À retenir

### Conduite à tenir en cas d'allongement de l'intervalle QT corrigé sous antipsychotiques

Un QTc supérieur à 500 ms ou l'allongement de plus de 60 ms du QTc après l'introduction d'un traitement antipsychotique, sont prédictifs de l'apparition de torsades de pointe. Ils doivent systématiquement conduire à l'arrêt du traitement (*Nielsen et al., 2011*).

Des cas de myocardite parfois mortelle ont été rapportés lors de l'utilisation de la clozapine, le plus souvent durant les deux premiers mois de traitement. L'existence d'une dyspnée ou d'une fatigabilité anormale à



l'effort – et même parfois au repos – sous clozapine doivent faire pratiquer un bilan cardiaque.

Par ailleurs le risque de morbidité cardiovasculaire est accru dans la schizophrénie, indépendamment de la prescription d'antipsychotiques (risque multiplié par 2,5 environ) (voir « [Effets métaboliques et endocriniens](#) »).

## Effets hématologiques

L'effet hématologique le plus sévère des antipsychotiques est l'agranulocytose polynucléaires neutrophiles inférieurs à 0,5 G/L. Elle est observée chez 0,4 % (jusqu'à 1 % par an) des patients traités par clozapine et bénéficiant d'une surveillance hebdomadaire de leur numération formule. Dans 80 % des cas, l'agranulocytose se produit dans les 18 premières semaines du traitement. Le mécanisme responsable de l'agranulocytose n'est pas clairement connu. La métabolisation de la clozapine entraînerait la création d'un ion nitrenium ( $H_2N^+$ ), qui serait réduit par la voie du glutathion. Cet ion pourrait se lier aux polynucléaires neutrophiles et provoquer directement la mort cellulaire ou causer un stress oxydatif induisant l'apoptose des neutrophiles. La réaction de l'ion nitrenium avec les protéines des cellules neutrophiles pourrait également être responsable d'une réaction immunitaire et de la création d'anticorps anti-neutrophiles (Flanagan et Dunk, 2008). Le mécanisme pourrait donc avoir une composante auto-immune, comme l'attestent l'apparition plus rapide lors de la réintroduction de la clozapine (contre-indiquée en pratique clinique) et la présence d'anticorps spécifiques de type IgM chez les patients développant une agranulocytose. Il est possible que lors de l'agranulocytose, les cellules souches de la moelle et les cellules neutrophiles sanguines soient les cibles de ce mécanisme. Lors d'une neutropénie, seules les cellules périphériques seraient touchées (Flanagan et Dunk, 2008).

Sous clozapine, une leucopénie est beaucoup plus fréquente qu'une agranulocytose et elle n'est pas associée à un risque accru de cet effet indésirable sévère. Des cas d'éosinophilie, de leucocytose et de thrombocytopénie ont été rapportés chez des patients traités par olanzapine après interruption de la clozapine. Par contre, l'olanzapine peut être utilisée chez des patients ayant présenté une agranulocytose sous clozapine (Oyewumi et al-Seeman, 2000), cet effet n'étant pas associé à la prise d'olanzapine. Le métabolisme oxydatif de l'olanzapine produit toutefois de faibles quantités d'ion nitrenium, ce qui entraîne de rares cas de neutropénie. La quétiapine, qui a une structure proche de l'olanzapine et de la clozapine, peut également causer de rares neutropénies (Flanagan et Dunk, 2008).

L'utilisation de fortes doses de phénothiazines est associée à un risque d'agranulocytose d'environ 1 pour 10 000 et un risque de leucopénie bénigne d'environ 10 %. Ce risque est nettement inférieur lorsque l'on utilise des doses modérées. L'agranulocytose induite par les phénothiazines se produit 10 à 90 jours après

l'instauration du traitement, surtout chez les femmes âgées. Elle serait due à une toxicité directe sur la moëlle osseuse.

L'agranulocytose provoquée par la clozapine ou les phénothiazines est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Elle nécessite une prise en charge médicale spécifique.

La prescription de clozapine nécessite la réalisation d'une numération de la formule sanguine (NFS) dans les 10 jours précédant l'instauration du traitement. Les valeurs suivantes permettent cette instauration : globules blancs (GB)  $> 3,5.10^9$  et polynucléaires neutrophiles (PNN)  $> 2.10^9$ . Après le début du traitement, il faut réaliser une NFS par semaine pendant 18 semaines, puis une NFS toutes les 4 semaines jusqu'à un mois après la fin du traitement. Une NFS doit être effectuée en cas de signes d'infection.

### À retenir

#### **Conduite à tenir en cas de diminution des globules blancs (GB) ou des polynucléaires neutrophiles (PNN) sous clozapine**

Une diminution des GB ou des PNN sous clozapine doit conduire soit à une surveillance accrue, soit à une interruption immédiate du traitement :

- si les GB sont compris entre 3 et  $3,5.10^9$  ou si les PNN sont compris entre  $1,5$  et  $2.10^9$ , il faut surveiller la NFS 2 fois par semaine jusqu'à normalisation ;
- si les GB sont inférieurs à  $3.10^9$  ou si les PNN sont inférieurs à  $1,5.10^9$ , il faut arrêter la clozapine et surveiller la NFS une fois par jour (une surveillance clinique étant associée) jusqu'à normalisation.

Une hyperleucocytose est parfois observée sous clozapine en l'absence de tout syndrome infectieux.

## **Effets digestifs, hépatiques et biliaires**

La xérostomie (ou bouche sèche), les nausées et les autres effets sur la vidange gastrique ou le transit, dus aux effets anticholinergiques de certains antipsychotiques et des correcteurs antiparkinsoniens ont été évoqués plus haut (« Effets indésirables neurovégétatifs »).

Les antipsychotiques peuvent entraîner une élévation des transaminases, une rétention biliaire, voire une cytolysé hépatique. La chlorpromazine est le produit le plus fréquemment impliqué dans ces complications. La molécule mère ou ses métabolites hydroxylés possèderaient une toxicité hépatique propre (Barnes, 1993 ; Warnock et Morris, 2002). Environ 1 à 2 % des patients sous chlorpromazine développent un ictère dans les 5 premières semaines du traitement. Il pourrait s'agir d'une réaction d'hypersensibilité, étant donnée son association à une poussée fébrile, une éosinophilie et une éruption cutanée. La toxicité hépatique de l'halopéridol s'exprimerait chez

environ 0,2 % des patients. Plus communément, une élévation modérée et transitoire des enzymes hépatiques est fréquente lors de l'utilisation de la chlorpromazine, de la clozapine, de l'olanzapine et de l'asénapine. Elle disparaît habituellement malgré la poursuite du traitement. Des anomalies de la fonction hépatique, des stéatoses hépatiques, des ictères ont été observés lors d'études cliniques avec la lurasidone mais restent peu fréquents. L'utilisation de l'aripiprazole est parfois associée à des nausées ou à des vomissements, en lien avec son action agoniste sur les récepteurs 5HT<sub>1A</sub>.

## Effets respiratoires

Aux doses thérapeutiques, le risque de dépression respiratoire sous antipsychotiques est très faible (Barnes, 1993). Des dystonies ou des dyskinésies peuvent affecter les muscles respiratoires (voir « Effets indésirables des antipsychotiques »).

## Effets dermatologiques

Leur prévalence est d'environ 5 % (Warnock et Morris, 2002). La photosensibilisation, les éruptions cutanées et une pigmentation excessive de la peau sont les effets secondaires cutanés les plus fréquemment observés. Les réactions cutanées peuvent être phototoxiques, précoces (érythème et œdème), photoallergiques (plus rares, plus tardives) et immunoallergiques (éruption eczématiforme, licheniforme ou urticarienne) affectant les régions cutanées exposées au soleil. Une exposition solaire importante n'est pas recommandée lors de l'usage des phénothiazines et le recours aux crèmes solaires de fort indice de protection est indiqué.

La thioridazine ou la chlorpromazine peuvent provoquer des hyperpigmentations (avec une coloration mauve pour la chlorpromazine). Des cas d'alopécie ont été observés sous halopéridol et lors de l'utilisation de certains ASG (olanzapine, rispéridone et quétiapine).

Des réactions cutanées allergiques (prurit simple, réactions exanthémateuses ou urticaire), apparaissant entre quelques heures et 14 jours après le début du traitement, peuvent être observées lors de l'utilisation des phénothiazines et des ASG en dehors de l'amisulpride. Elles peuvent nécessiter l'arrêt du traitement ou l'administration d'un antihistaminique.

Différentes lésions cutanées ont été rapportées sous aripiprazole : prurit, sécheresse cutanée, ulcère cutané, eczéma, acné, éruptions maculeuses, alopécie, psoriasis, etc.

L'exacerbation ou l'apparition de novo de psoriasis, acné, seborrhée ou dyshidrose ont également été rapportées.

Des réactions cutanées sévères sont plus rarement observées avec la rispéridone, la clozapine, l'olanzapine, la ziprasidone, la quétiapine ou encore la chlorpromazine.

Des cas de photosensibilité sous clozapine ont été rapportés. Par ailleurs, une femme de 47 ans a développé une photo-onycholyse après un mois de traitement par olanzapine ; cet effet indésirable a régressé grâce à l'utilisation de vernis opaque et de crème solaire (cité dans [Drucker et Rosen, 2011](#)).

## Effets oculaires

Les antipsychotiques peuvent affecter la structure et le fonctionnement oculaire ([Richa et Yazbek, 2010](#)). L'utilisation des phénothiazines à fortes doses (en particulier la thioridazine > 800 mg/j et la chlorpromazine > 300 mg/j) peut entraîner des rétinites pigmentaires. Les pigments se déposent progressivement à partir de la périphérie en direction du centre de la rétine, ce qui produit une perte de vision périphérique, une baisse de la vision nocturne, un scotome central, et éventuellement une cécité totale. La rétinopathie pigmentaire ayant tendance à être irréversible, le traitement mis en cause doit être arrêté le plus tôt possible. Les patients peuvent rapporter une vision floue et une diminution de l'acuité visuelle nocturne avant même que la rétinopathie ne devienne évidente. De ce fait, le prescripteur doit rester vigilant et prescrire un examen ophtalmologique tous les deux ans chez les patients ayant été traités plus de 10 ans par ces médicaments ([Lehman et al., 2004](#)). La chlorpromazine à forte dose peut également entraîner une pigmentation anormale des paupières, de la conjonctive interpalpébrale, de la cornée et du cristallin.

La cataracte (opacité du cristallin) peut également venir compliquer l'utilisation des antipsychotiques. Lorsque la cataracte est due aux phénothiazines, il est fréquent qu'une opacité de la cornée soit associée. Deux mécanismes semblent responsables de cette opacification du cristallin ; premièrement les médicaments photosensibilisants (ex : chlorpromazine) dénatureraient les protéines et les rendraient vulnérables à la lumière, formant ainsi des opacités qui s'accumuleraient dans le cristallin et la cornée. Le deuxième mécanisme mettrait en cause la mélanine endogène qui piègerait les radicaux libres produits par certains agents psychotropes ce qui conduirait à la décoloration de la lentille. Parmi les APG, les phénothiazines et particulièrement la chlorpromazine et la thioridazine peuvent favoriser l'opacification du cristallin, en particulier lors de l'utilisation d'une posologie élevée. Selon une étude, 33 % des patients traités au long cours par chlorpromazine ont des dépôts au niveau du cristallin et de la cornée. Par contre, les butyrophénones, même sur une durée prolongée, ne causent pas de cataracte. Néanmoins, les patients schizophrènes peuvent être soumis à d'autres facteurs susceptibles d'affecter la transparence du cristallin. La malnutrition (carence en vitamines A, C ou E), le diabète, les radiations (UV), l'âge avancé et le tabac sont des facteurs de risque de cataracte. Le rôle des ASG dans le développement de la cataracte reste à éclaircir. Des cataractes ont été

observées sous olanzapine et ziprasidone. Néanmoins, aucune relation de cause à effet n'a pu être formellement établie entre ces antipsychotiques et cette affection oculaire. L'aripiprazole, la clozapine, la quétiapine et la rispéridone n'ont pas été associées à un risque de cataracte. Toutefois, l'administration de quétiapine à des chiens a entraîné des cataractes iatrogènes, ce qui a conduit le laboratoire la commercialisant à recommander un suivi ophtalmologique pour les patients traités par cet antipsychotique. Au total, un examen régulier du cristallin est souhaitable chez les patients recevant des phénothiazines, de la quétiapine, de l'olanzapine et de la ziprasidone au long cours ([Shahzad et al., 2002](#)).

Certains patients se sont plaints de sécheresse oculaire ou de conjonctivite sous aripiprazole, et lors de l'utilisation d'antipsychotiques très anticholinergiques tels que la clozapine ou l'olanzapine.

Des troubles de l'accommodation sont également possibles sous antipsychotiques. Il est communément admis que la stimulation des récepteurs  $\alpha 1$ -adrénergiques entraîne une contraction du muscle radial responsable d'une mydriase et que l'activité muscarinique entraîne la contraction du muscle circulaire responsable du myosis. Les récepteurs  $\alpha 2$ -adrénergiques joueraient également un rôle dans le mécanisme de la mydriase. Les antipsychotiques avec une forte activité anticholinergique et/ou antiadrénergique peuvent ainsi entraîner des mydriases et des cycloplégies. Des cas ont été rapportés avec la chlorpromazine et la fluphénazine. L'activité anticholinergique des antipsychotiques entraîne une mydriase qui réduit l'angle irido-cornéen pouvant entraîner une crise de glaucome aigu chez les patients prédisposés. Peu de cas ont été rapportés et uniquement avec la triflupérazine, la perphénazine et la fluphénazine ([Razeghinejad, 2010](#)).

L'œdème cornéen est un effet indésirable rare mais inquiétant, qui a été rapporté avec les phénothiazines. Il provoque une grave déficience visuelle qui peut devenir irréversible si la phénothiazine n'est pas arrêtée.

Des dystonies aiguës des muscles extra-oculaires responsables de crises oculogyres ont été décrites avec les traitements antipsychotiques. Les antagonistes dopaminergiques puissants et anticholinergiques faibles ont un fort potentiel pour les dystonies oculaires. Des crises oculogyres ont été rapportées avec l'halopéridol, et certaines phénothiazines. La rispéridone et l'olanzapine sont les deux ASG les plus fréquemment responsables de cet effet indésirable. La clozapine, le sertindole, la quétiapine et la ziprasidone ne sont pas associées à des dystonies oculaires. L'amisulpride et l'aripiprazole ont fait l'objet de quelques déclarations.

La rispéridone et l'olanzapine ont été responsables du syndrome de l'iris hypotonique lors de chirurgie ophtalmologique (risque < 1/1 000).

L'ilopéridone a été associée à des conjonctivites et plus rarement à des sécheresses oculaires, des blépharites, des œdèmes de la paupière, des gonflements des yeux, des opacités du cristallin, des hyperémies oculaires.

L'asénapine et la lurasidone n'ont à ce jour été reconnues responsables que de troubles de l'accommodation.

## Syndrome de sevrage

Un syndrome de sevrage neurovégétatif peut se développer dans la semaine qui suit l'interruption brutale d'un traitement antipsychotique. Il se manifeste par des troubles digestifs, des sueurs, une insomnie, une irritabilité et une anxiété. Ce syndrome est surtout observé avec les antipsychotiques à fort potentiel anticholinergique (clozapine, olanzapine, thioridazine par exemple) ou après l'arrêt brutal des correcteurs anticholinergiques associés.

Le syndrome d'hypersensibilité (voir « Effets indésirables psychiques et cognitifs ») est un autre mode d'expression du sevrage des antipsychotiques.

## Tératogénicité

La plupart des antipsychotiques traversent la barrière placentaire. Leurs effets sur le fœtus ou l'embryon dépendent de la molécule, de la dose, et du stade de la grossesse (Barnes, 1993 ; Dieirick *et al.*, 2003). La plupart des études concluent à l'absence de tératogénicité des APG, mais quelques études font état d'une augmentation de l'incidence des malformations cardiovasculaires après exposition *in utero* à des phénothiazines. En fin de grossesse, l'administration de phénothiazines expose le bébé à la naissance à une hypertonie, à des tremblements, à une agitation psychomotrice, à un effet déprimeur respiratoire, à une hypothermie, à une hypotension artérielle et parfois à des convulsions, des obstructions intestinales fonctionnelles ou encore un ictère néonatal.

Les risques fœtaux associés aux ASG sont encore mal connus. Lors de l'utilisation de la clozapine au cours de la grossesse, un risque accru de résorption osseuse a été observé chez la mère et le fœtus. Quant aux conséquences éventuelles d'un traitement antipsychotique sur le développement neuropsychologique ultérieur de l'enfant, il demeure très mal connu. La FDA a établi des catégories de recommandations d'utilisation des médicaments pendant la grossesse en prenant en considération les effets malformatifs observés sur le fœtus. La catégorie A est attribuée aux médicaments ayant fait l'objet d'études contrôlées chez la femme et n'ayant pas entraîné de risque pour le fœtus durant l'ensemble de la grossesse. La catégorie B indique que des études ont été réalisées chez l'animal et n'ont pas démontré de risque fœtal (en l'absence d'étude chez la femme enceinte) ou ont démontré des risques pour le fœtus (en l'absence d'étude chez la femme au premier trimestre mais avec un risque fœtal écarté pour les semestres suivants). La catégorie C est attribuée aux médicaments ayant causés des effets secondaires sur le fœtus lors d'études chez l'animal ou aux

médicaments n'ayant fait l'objet d'aucune étude ni chez l'Homme ni chez l'animal ; cependant, les avantages de l'utilisation du produit chez les femmes enceintes peuvent être acceptables malgré les risques potentiels. La FDA a ainsi attribué le grade de recommandation C à la grande majorité des antipsychotiques. La fluphénazine, la thioridazine, le flupentixol n'ont pas été évaluées par la FDA, ainsi que l'amisulpride qui n'est pas commercialisé aux États-Unis. L'amisulpride a été administré à certaines femmes enceintes sans entraîner de malformations. Il existe très peu de données concernant le sertindole et la ziprasidone. La clozapine est le seul antipsychotique à avoir reçu le grade B par la FDA (Gentile, 2010). Certaines complications néonatales ont cependant été observées chez les nouveaux nés exposés à la clozapine : syndrome de l'enfant mou, rétinopathie, encéphalopathie hypoxémique sévère. Ces manifestations sont dues aux effets anticholinergiques marqués de la clozapine, avec un risque de sevrage consécutif à la naissance. De plus, le risque d'agranulocytose existe chez le nouveau-né dont la mère a reçu de la clozapine pendant la grossesse. Gentile (2010) recommande l'utilisation de la chlorpromazine chez les patientes qui n'ont pas été traitées au préalable par antipsychotique. Il est également nécessaire de mettre en œuvre une surveillance gynécologique et obstétricale étroite chez toute femme enceinte traitée par antipsychotique. Chez celles qui l'étaient par ASG avant la grossesse et dont le traitement ne peut être interrompu du fait de la pathologie psychiatrique, il faut instaurer une surveillance métabolique.

Les ASG ont été suspectés d'induire une prématurité et un poids de naissance plus faible. Des malformations ont été rapportées, sans que l'imputabilité directe des antipsychotiques puisse être clairement établie, du fait de l'association fréquente à des thymorégulateurs à fort potentiel tératogène comme le valproate de sodium (*Swedish Medical Register*) (Gentile, 2010 ; Reis *et al.*, 2008). Dans une étude de cohorte prospective, Habermann *et al.* (2013) ont comparé 561 femmes enceintes traitées par ASG à 284 femmes enceintes traitées par APG (cohorte I) et à 1 122 femmes prenant des médicaments qui ne sont pas associés à des malformations fœtales (cohorte II). Le taux de malformations sévères (malformations atriales et du septum ventriculaire) chez les enfants exposés aux ASG était plus élevé (Odds Ratio 2,17) par rapport à ceux de la cohorte II. Les difficultés à la naissance étaient plus fréquentes chez les enfants exposés aux APG (21,6 %) comparativement aux ASG (15,6 %) et à la cohorte II référence (4,2 %). Les auteurs ont également observé davantage de naissances avant terme et de petits poids de naissance chez les enfants exposés aux APG. Dans une autre étude de cohorte prospective, Sadowski *et al.* (2013) ont comparé à 133 femmes enceintes témoins, 133 femmes enceintes traitées par ASG (70 % étaient sous quétiapine, 17 % sous olanzapine et 11 % sous rispéridone ; elles recevaient une monothérapie dans 37 % des cas ; dans les  $\frac{3}{4}$  des cas, elles étaient sous antipsychotiques

pendant toute la grossesse). Les femmes de ce second groupe avaient reçu un diagnostic de schizophrénie dans 4,5 % des cas, de trouble bipolaire dans 37 % des cas et un autre diagnostic dans 60 % des cas. Les enfants exposés aux ASG sont nés prématurément plus souvent (10,6 vs 4,3 %). Ils ont été admis plus fréquemment en unité de soins intensifs à la naissance. Ils ont présenté davantage de troubles gastro-intestinaux et de difficultés respiratoires. Un pourcentage plus élevé de malformations néonatales sévères a été observé dans le groupe exposé (6,2 vs 2,6 %, en l'absence d'anticonvulsivants associés). Les malformations les plus fréquemment observées étaient cardiovasculaires, rénales, intestinales et génitales (hypospadias). La quétiapine a été le plus fréquemment associée à ces malformations. L'association à des ISRS a accru le risque de malformations.

La plupart des antipsychotiques sont présents dans le lait maternel. Cette observation doit inciter à la prudence lors de la prescription d'antipsychotiques chez la femme qui allaite. La clozapine doit en particulier être évitée à cause du risque d'agranulocytose et de sédation chez le nourrisson.

## Références

- Aguilar EJ, Keshavan MS, Martinez-Quiles MD, Hernandez J, Gomez-Beneyto M, Schooler NR. Predictors of acute dystonia in first-episode psychotic patients. *Am J Psychiatry* 1994;151:1819-21.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
- Almandil NB, Liu Y, Murray ML, Besag FM, Aitchison KJ, Wong IC. Weight gain and other metabolic adverse effects associated with atypical antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Drugs* 2013;15(2):139-50.
- Ayuso-Gutierrez JL, del Rio Vega JM. Factors influencing relapse in the long-term course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;28:199-206.
- Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(4):e94112.
- Barnes TR. Antipsychotic drugs and their side-effects. London: Academic Press; 1993.
- Beasley CM, Tollefson G, Tran P, Satterlee, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine *versus* placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacol* 1996;14:111-23.
- Beasley CM, Dellva MA, Tamura RN, Morgenstern H, Glazer WM, Ferguson K, Tollefson GD. Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry* 1999;174:23-30.
- Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm AJ, Ruskin JN. The QT interval progress in cardiovascular diseases 2001;43(5 Suppl 1):1-45.
- Bhoopathi PS, Soares-Weiser K. Benzodiazepines for neuroleptic induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006; Issue 3. Art. CD000205. DOI :10.1002/14651858.CD000205.pub2.



- Blanchet PJ, Abdillahi O, Beauvais C, Rompre PH, Lavigne GJ. Prevalence of spontaneous oral dyskinesia in the elderly: A reappraisal. *Mov Disord.* 2004;19:892-6.
- Blin O, Micallef J. Antipsychotic-associated weight gain and clinical outcome parameters. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 7):11-20.
- Carlson CD, Cavazzoni PA, Berg PH, Wei H, Beasley CM, Kane JM. An integrated analysis of acute treatment-emergent extrapyramidal syndrome in patients with schizophrenia during olanzapine clinical trials: comparisons with placebo, haloperidol, rispéridone, or clozapine. *J Clin Psychiatry* 2003;64:898-906.
- Caroff SN, Davis VG, Miller DD, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, *et al.* Treatment outcomes of patients with tardive dyskinesia and chronic schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2011;72:295-303.
- Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am J Psychiatry* 1999;156:1417-20.
- Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ, Baldessarini RJ. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002;159:109-15.
- Chouinard G. New nomenclature for drug-induced movement disorders including tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(Suppl 9):9-15.
- Chouinard G, Chouinard VA. Atypical Antipsychotics: CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like symptoms, supersensitivity rebound psychosis and withdrawal discontinuation syndromes. *Psychother Psychosom* 2008;77:69-77.
- Citrome L. A Review of the Pharmacology, efficacy and tolerability of recently approved and upcoming oral antipsychotics: an evidence-based medicine approach. *CNS Drugs* 2013;27(11):879-911.
- Citrome L, Kalsekar I, Baker RA, Hebden T. A review of real-world data on the effects of aripiprazole on weight and metabolic outcomes in adults. *Curr Med Res Opin* 2014;19:1-13.
- De Hert M, Dockx L, Bernagie C, Peuskens B, Sweers K, Leucht S, Tack J, *et al.* Prevalence and severity of antipsychotic related constipation in patients with schizophrenia: a retrospective descriptive study. *BMC Gastroenterol* 2011;8(11):17.
- De Hert M, Yu W, Detraux J, Sweers K, van Winkel R, Correll CU. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs* 2012;26(9):733-59.
- Delay J, Deniker P. Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments antipsychotiques. In: *Psychotropic drugs*. Amsterdam: Elsevier; 1957. 485-501.
- Delay J, Deniker P. Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. Paris: Masson; 1961.
- DeLeon A, Patel NC, Crismon L. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clinical Therapeutics* 2004;26:649-66.
- Demily C, Chouinard VA, Chouinard G. Reconnaître les symptômes psychiatriques iatrogènes liés aux antipsychotiques. *L'Encéphale* 2010;36:417-24.
- Dieirick M, Anseau M, D'Haenen H, Peuskens J, Linkowski P. Manuel de Psychopharmacothérapie. Sous l'égide de la BCNB. Ghent (Belgique): Academia Press; 2003 (révision 2012).
- Dinan TG. Stress and the genesis of diabetes mellitus in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004;184(Suppl 47):s72-5.
- Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. *Drug Saf* 2011;34(10):821-37.

- El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2. CD004578.
- Fischel T, Hermesh H, Aizenberg D, Zemishlany Z, Munitz H, Benjamini Y, Weizman A. Cyproheptadine *versus* propranolol for the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia: a comparative double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:612-5.
- Fenton WS. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 4):10-4.
- Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(Suppl 1):27-41.
- Flashman LA, Flaum M, Gupta S, Andreasen NC. Soft signs and neuropsychological performance in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153:526-32.
- Fonseka TM, Richter MA, Müller DJ. Second generation antipsychotic-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a review of the experimental literature. *Curr Psychiatry Rep* 2014;16:510.
- Franck N, Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. *EMC-Psychiatrie* 2005;. 37-860-B-15.
- Friedman JH. Historical perspective on movement disorders. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 9):3-8.
- Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull* 2010;36(3):518-44.
- Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F, Wacker E, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, *et al.* Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *J Clin Psychopharmacol* 2013;4:453-62.
- Hansan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz W, *et al.* Guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2012;13:318-78.
- Hansan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz W, *et al.* Guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2013;14:2-44.
- Hassouna R. Rôles des peptides dérivés de la préproghréline dans le contrôle de la sécrétion de GH et du comportement alimentaire. Thèse de doctorat d'université. Paris: Université Paris Descartes; 2012.
- He M, Deng C, Huang XF. The role of hypothalamic H1 receptor antagonism in antipsychotic-induced weight gain. *CNS Drugs* 2013;27(6):423-34.
- Hedges D, Jeppson K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today (Barc)* 2003;39:551-7.
- Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Goff DC. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000;157:975-81.
- Jefferson JJ, Marshal JR. *Neuropsychiatric features of medical disorders*. New York: Plenum; 1981.
- Jeste DV, Lacro JP, Palmer B, Rockwell E, Harris J, Caligiuri MP. Incidence of tardive dyskinesia in early stages of low-dose treatment with typical neuroleptics in older patients. *Am J Psychiatry* 1999;156:309-11.
- Kane JM. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 9):16-20.

- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371(9618):1085-97.
- Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine in treatment-resistant schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 1988;24(1):62-7.
- Kane JM, Woerner M, Lieberman J. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. *Psychopharmacology Suppl* 1985;2:72-8.
- Keefe RS, Silva ZG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: A review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999;25(2):201-22.
- Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, *et al.* Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:633-47.
- Kimiagar I, Dobronevsky E, Prokhorov T, Miniovitz A, Rabey JM. Rapid improvement of tardive dyskinesia with tetrabenazine, clonazepam and clozapine combined: a naturalistic long-term follow-up study. *J Neurol* 2012;259:660-4.
- 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* 2004;161:1-56.
- Lehman FA, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon KB, Goldberg R, *et al.* The schizophrenia patient outcomes research team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull* 2004;30(2):193-216.
- Leslie DL, Rosenheck RA. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2004;161:1709-11.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382(9896):951-62.
- 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* 2009;373(9657):31-41.
- Leung JG, Breden EL. Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *Ann Pharmacother*. 2011;45:525-31.
- Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, García M, Aguirre C. Antipsychotics and seizures: higher risk with atypicals? *Seizure* 2013;22(2):141-3.
- Levin TT, Barrett J, Mendelowitz A. Death from clozapine-induced constipation: case report and literature review. *Psychosomatics* 2002;43:71-3.
- Lieberman JA, Stroup TS, Mcevoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353(12):1209-23.
- Lima AR, Soares-Weiser K, Bacaltchuk J, Barnes TR. Benzodiazepines for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1. CD001950.
- Llorca PM, Chereau I, Bayle FJ, Lancon C. Tardive dyskinesias and antipsychotics: a review. *Eur Psychiatry* 2002;17:129-38.
- Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, *et al.* Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 2003;61:123-36.
- McCreadie RG, Padmavati R, Thara R, Srinivasan TN. Spontaneous dyskinesia and parkinsonism in never-medicated, chronically ill patients with schizophrenia: 18-month follow-up. *Br J Psychiatry* 2002;181:135-7.

- Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. *Drugs* 2004;64:701-23.
- Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotics on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004;70:1-17.
- Miller CH, Mohr F, Umbricht D, Woerner M, Fleischhacker WW, Lieberman JA. The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone, and conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998.
- Milner KK, Valenstein M. A comparison of guidelines for the treatment of schizophrenia. *Psychiatric Services* 2002;53:888-90.
- Modestin J, Stephan PL, Erni T, Umari T. Prevalence of extrapyramidal syndromes in psychiatric inpatients and the relationship of clozapine treatment to tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 2000;42:223-30.
- Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996;37:68-73.
- Nasrallah H. A review of the effects of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:83-96.
- Nemeroff CB. Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *J. Clin. Psychiatry*. 1997;58(Suppl 10):45-9.
- Nielsen J, Graff C, Kanters JK, Toft E, Taylor D, Meyer JM, Assessing QT. interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. *CNS Drugs* 2011;25(6):473-90.
- Oyewumi LK, Al-Seeman Y. Olanzapine: safe during clozapine-induced agranulocytosis. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(2):279-81.
- Petit N, Dollfus S, Langlois S, Moity F. In: *Thérapeutique psychiatrique*. J-L, Senon D, Sechter et D, Richard, editors. Antipsychotiques. Paris: Hermann; 1995. p. 369-422.
- Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014;28(5):421-53.
- Poyurovsky M, Shardonodsky M, Fuchs C, Schneidman M, Weizman A. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with the 5-HT<sub>2</sub> antagonist mianserin. Double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1999;174:238-42.
- Pringsheim T, Doja A, Belanger S, Patten S. Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA) guideline group. Treatment recommendations for extrapyramidal side effects associated with second-generation antipsychotic use in children and youth. *Paediatr Child Health* 2011;16:590-8.
- Pringsheim T, Lam D, Ching H, Patten S. Metabolic and neurological complications of second-generation antipsychotic use in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Drug Saf.* 2011;34:651-68.
- Raja M, Azzoni A. Novel antipsychotics and acute dystonic reactions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4:393-7.
- Razeghinejad MR. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS Drugs* 2010;24(11):977, author reply 977-8.
- Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;355:1048-52.
- Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol* 2008;3:279-88.

- Remington GJ, Voineskos G, Pollock B, Reed K, Coulter K. Prevalence of neuroleptic-induced dystonia in mania and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1990;147:1231-3.
- Richa S, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS Drugs* 2010;24(6):501-26.
- Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE. Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action. *CNS Drugs* 2011;25(12):1035-59.
- Roke Y, Buitelaar JK, Boot AM, Tenback D, van Harten PN. Risk of hyperprolactinemia and sexual side effects in males 10-20 years old diagnosed with autism spectrum disorders or disruptive behavior disorder and treated with risperidone. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22:432-9.
- Roke Y, van Harten PN, Boot AM, Buitelaar JK. Antipsychotic medication in children and adolescents :a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:403-14.
- Rosenbloom AL. Hyperprolactinemia with antipsychotic drugs in children and adolescents. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2010;159402.
- Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmidt F, Lobos CA, *et al*. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;123(2-3):225-33.
- Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf* 2010;33(4):273-88.
- Sadowski A, Todorow M, Yazdani Brojeni P, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcomes following maternal exposure to second-generation antipsychotics given with other psychotropic drugs: a cohort study. *BMJ Open* 2013;3(7). pii :e003062.
- Schmidt HM, Hagen M, Kriston L, Soares-Weiser K, Maayan N, Berner MM. Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, Issue 11. Art. CD003546. DOI: 10.1002/14651858.CD003546.pub3.
- Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:486-7.
- Schwenkreis P, Assion HJ. Atypical antipsychotics and diabetes mellitus. *World J Biol Psychiatry* 2004;5:73-82.
- Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:561-6.
- Shahzad S, Suleman MI, Shahab H, Mazour I, Kaur A, Rudzinskiy P, Lippmann S. Cataract occurrence with antipsychotic drugs. *Psychosomatics* 2002;43:354-9.
- Silver H, Kogan H, Zlotogorski D. Postural hypotension in chronically medicated schizophrenics. *Journal of Clinical Psychiatry* 1990;51:459-62.
- Soares-Weiser K, Maayan N, McGrath J. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011, Issue 2. Art. CD000209. DOI :10.1002/14651858.CD000209.pub2.
- Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drugs Saf*. 1995;12(3):209-25.
- Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- Stanniland C, Taylor D. Tolerability of atypical antipsychotics. *Drug Saf* 2000;22:195-214.

- Starrenburg FC, Bogers JP. How can antipsychotics cause diabetes mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *Eur Psychiatry* 2009;24(3):164-70.
- Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD, Hamer RH, LaVange LM, Swartz MS, *et al.* A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). *Am J Psychiatry* 2011;168:947-56.
- Swainston Harrison T, Perry CM. Aripiprazole: A review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* 2004;64:1715-36.
- Tarsy D, Lungu C, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia before and during the era of modern antipsychotic drugs. *Handb Clin Neurol* 2011;100:601-16.
- Thibaut F, Louchart S. Les dépressions post-psychotiques. *Encéphale* 1999;XXV(Suppl. IV):33-6.
- Van Harten PN, Hoek HW, Matroos GE, Koeter M, Kahn RS. Intermittent neuroleptic treatment and risk for tardive dyskinesia: Curacao extrapyramidal syndromes study III. *Am J Psychiatry* 1998;155:565-7.
- Van Eyck D, De Hert M, Wampers M, Hanssens L, Scheen A, Peuskens J. Oral glucose tolerance tests in schizophrenia for "dummies", making sense of potentially predictive prediabetic insuline and glucose curves. *Schizophrenia Bulletin* 2005;31:572.
- Wang PS, Glynn RJ, Ganz DA, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J. Clozapine use and risk of diabetes mellitus. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:236-43.
- Warnock J, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to antipsychotics. *Am J Clin Dermatol* 2002;3(9):629-36.
- Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(41):687-93.
- Wooltorton E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2004;170:1395.

## Recommandations concernant l'utilisation des antipsychotiques dans la schizophrénie

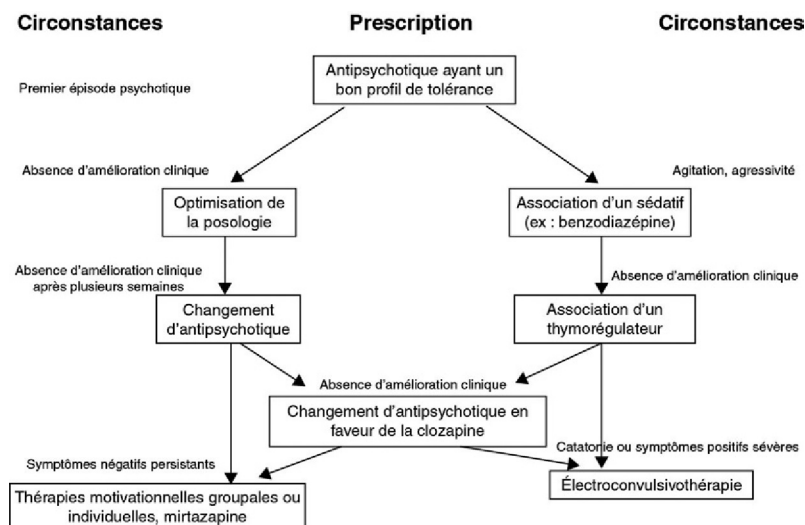
Les données issues de la littérature internationale montrent l'efficacité des antipsychotiques dans le traitement de la schizophrénie. Les antipsychotiques, et en particulier les ASG, permettent de réduire les symptômes positifs et les symptômes négatifs secondaires de la schizophrénie. Par contre, l'efficacité de ces médicaments sur les symptômes négatifs primaires et sur les troubles cognitifs n'est pas confirmée. Globalement, la tolérance neurologique (évaluée non seulement à court terme, mais également à long terme avec le risque de dyskinésies tardives) des ASG est supérieure à celle des APG lorsque des doses moyennes sont prescrites, ce qui contribue à améliorer l'observance du traitement. C'est l'un des principaux arguments justifiant le fait que les ASG constituent le traitement de première intention des premiers épisodes psychotiques et de la schizophrénie.

Alors que les ASG ne diffèrent pas entre eux en termes d'efficacité, leur profil d'effets secondaires varie considérablement d'une molécule à l'autre. En ce qui concerne la rispéridone, il existe une relation linéaire entre la posologie utilisée et l'apparition d'un syndrome extrapyramidal, ainsi qu'avec l'augmentation du taux de prolactine. L'olanzapine est généralement bien tolérée du point de vue neurologique aux doses habituelles, mais des effets secondaires neurologiques (akathisie, parkinsonisme) sont néanmoins parfois observés à des posologies élevées. De la même manière, la ziprasidone est associée à une faible tendance à l'utilisation conjointe et croissante d'anticholinergiques lorsque la posologie employée est élevée. Par ailleurs, les ASG se différencient également considérablement dans leur capacité à induire des augmentations de poids et des troubles métaboliques. L'olanzapine et la clozapine sont ainsi associées à des prises de poids fréquentes et parfois importantes, ainsi qu'à l'apparition de troubles métaboliques (hyperglycémie et dyslipidémie), dont les conséquences à long terme demeurent difficiles à quantifier (augmentation de la morbidité et/ou de la mortalité cardiovasculaire).

Le traitement antipsychotique doit être adapté aux phases de la maladie. Le traitement d'une crise psychotique requiert fréquemment des doses plus importantes et des associations médicamenteuses. Après la crise, le psychiatre doit réduire la posologie, viser la monothérapie et prévenir l'apparition des effets indésirables (ou diminuer les conséquences de ces derniers).

à travers une surveillance appropriée. La [figure 7.1](#) hiérarchise les conduites thérapeutiques envisageables face à des symptômes résistants. Le chapitre 8 propose plus loin des modalités concrètes de conduite d'un traitement par antipsychotique dans différentes indications.

En pratique courante, la prescription des antipsychotiques chez les patients schizophrènes prend trop peu en compte les données de la littérature. Cette pratique ne présente presque aucun inconvénient si l'on considère un patient donné à un moment donné. Toutefois, à l'échelle d'une population, elle fait courir le risque de l'apparition de risques peu fréquents. De même, à un niveau individuel, elle ne conduit pas toujours à rechercher le meilleur compromis entre les bénéfices thérapeutiques et les risques d'effets indésirables, car elle privilégie les effets sur les symptômes psychotiques au détriment des risques plus tardifs (dyskinésies tardives, risque cardiovasculaire ou métabolique, en particulier). L'intérêt de faire reposer ses prescriptions sur des études ayant un niveau de preuve suffisant n'est pas manifeste au premier abord, mais il est considérable à plus long terme ou sur un vaste échantillon. Cette pratique ne doit néanmoins pas conduire à appliquer des traitements de manière stéréotypée : en aucun cas, il ne faut oublier que la prise en charge d'un patient est d'abord celle d'un individu. Toutefois, une pratique intégrant les données actuelles de la science pour guider le choix de l'antipsychotique et de sa posologie peut permettre une rationalisation des prescriptions grâce à une optimisation du rapport bénéfices/risques.



**Figure 7.1.** Choix et adaptation d'un traitement antipsychotique dans la schizophrénie.



## À retenir

### Objectifs d'un traitement antipsychotique

Le traitement de la schizophrénie répond à trois objectifs principaux :

- réduire les symptômes afin de limiter la souffrance des patients, leur dangerosité potentielle (risque de suicide et risque d'hétéroagressivité) et une évolution vers la chronicisation ;
- améliorer la qualité de vie, en favorisant une meilleure insertion sociale et professionnelle ;
- ne pas nuire par les traitements délivrés.

La prescription d'un traitement (qu'il soit pharmacologique, psychothérapique ou sociothérapique) doit, en premier lieu, s'inscrire dans l'un de ces objectifs généraux ; en second lieu, il faut définir des cibles précises : action sur tel ou tel symptôme, prévention du suicide, aide sociale, etc. Les antipsychotiques occupent une place fondamentale et incontournable dans le traitement puisqu'ils permettent généralement le contrôle des symptômes positifs et qu'ils peuvent parfois atténuer les symptômes négatifs.

Les recommandations de l'American Psychiatric Association quant au traitement de la schizophrénie ([Lehman et al., 2004a](#)) proposent des indications détaillées concernant l'usage des antipsychotiques et la surveillance qu'ils imposent. L'American Psychiatric Association n'a pas publié de nouvelles recommandations depuis 2004. Seul un « *guidelines watch* » réalisé en prenant en compte les méta-analyses et les études contrôlées publiées entre 2002 à 2008 est paru ultérieurement ([Dixon et al., 2010](#)), mais il ne constitue pas une mise à jour officielle des recommandations. En substance, cette mise à jour fait état des résultats des différentes études cliniques, que sont les études CATIE, CUtLASS, ou EUFEST qui ont été évoquées précédemment. Elle souligne le peu de différences cliniques entre les ASG et APG. Les recommandations américaines ne peuvent être considérées comme reflétant les connaissances et la pratique actuelle, mais elles méritent d'être détaillées. Citons également la conférence de consensus sur les schizophrénies débutantes qui a eu lieu à Paris en janvier 2003. Celle-ci recommandait une durée de traitement de 1 à 2 ans pour un premier épisode psychotique et un traitement prolongé en cas de rechute ou de récurrence. Elle recommandait également l'usage des antipsychotiques de seconde génération en première intention, comme le faisaient d'ailleurs déjà des recommandations d'experts publiées aux États-Unis dès 1999.

## Recommandations de l'American Psychiatric Association (APA) quant à la conduite du traitement

L'APA ([Lehman et al., 2004a](#)) recommande d'initier le traitement pharmacologique le plus tôt possible, en prenant garde néanmoins de ne pas gêner la démarche diagnostique. Les bénéfices et les risques du traitement doivent être exposés au patient, dès que son état le permet. Le choix de l'antipsychotique repose sur les effets thérapeutiques et indésirables des antipsychotiques précédemment pris par le patient, sur les préférences du patient à ce sujet, sur la présence d'une affection associée contre-indiquant tel ou tel antipsychotique et sur le risque d'interactions avec d'autres traitements prescrits au patient. L'APA recommande l'usage des ASG en première intention dans le traitement de la phase aiguë de la schizophrénie, du fait de leur meilleure tolérance neurologique, sauf pour les patients ayant été traités antérieurement avec succès par des APG ou préférant ces médicaments. Le choix d'un ASG par rapport à un autre n'est pas guidé par la recherche d'une plus grande efficacité (sauf pour la clozapine qui est réservée aux patients n'ayant pas ou peu répondu à deux antipsychotiques ou ayant des idées ou un comportement suicidaire n'ayant pas répondu aux autres traitements), mais par le profil d'effets indésirables de ces différents médicaments. Par exemple, un patient ayant des antécédents d'effets extrapyramidaux ne doit pas être traité par de la rispéridone à forte dose. Ce même médicament n'est pas recommandé en cas d'antécédent d'hyperprolactinémie. En cas d'antécédent de prise de poids, d'hyperglycémie ou d'hyperlipidémie, il faut avoir recours à l'aripiprazole ou la ziprasidone. Le choix de l'antipsychotique dépend également de l'efficacité des antipsychotiques reçus antérieurement, lorsqu'il ne s'agit pas du premier épisode. Les formes d'action prolongée doivent être réservées aux patients non observants ou à ceux qui préfèrent cette voie d'administration.

Des facteurs prédictifs d'une réponse favorable au traitement antipsychotique ont été identifiés : précocité de la mise en route du traitement, absence de symptômes négatifs, âge de début tardif, sexe féminin.

Il est recommandé d'utiliser une posologie qui soit suffisante pour être efficace, tout en limitant le risque d'effets indésirables (pour revue des intervalles de posologie : [Thibaut, 2003](#)). En effet, ces derniers sont susceptibles de diminuer l'observance à long terme lorsqu'ils sont mal vécus. Les méga-doses d'antipsychotiques ne doivent plus être utilisées. La surveillance régulière de l'état clinique du patient pendant 2 à 4 semaines limite le risque d'effets indésirables qui gênent le patient et réduisent l'observance. Pendant 4 à 6 semaines, il faut résister à la tentation d'augmenter la posologie d'un patient répondant lentement au traitement et à celle de changer de molécule. L'amélioration peut d'ailleurs se prolonger au-delà de 6 mois.

En cas d'absence de réponse, il faut rechercher une mauvaise observance médicamenteuse (très fréquente chez les patients psychotiques, puisqu'elle concerne 30 % d'entre eux), une consommation de cannabis (pouvant atteindre  $\frac{3}{4}$  des patients souffrant de schizophrénie), une métabolisation excessive ou une mauvaise absorption digestive de l'antipsychotique. Certaines classes médicamenteuses peuvent être associées aux antipsychotiques pendant le traitement de la phase aiguë, en prenant garde aux interactions médicamenteuses (en particulier, celles pouvant impliquer le cytochrome P450). Les benzodiazépines sont indiquées pour traiter un épisode catatonique, une agitation ou une anxiété, en attendant que l'antipsychotique ait le temps d'exercer toute son action. Les antidépresseurs ne sont pas recommandés au cours des phases aiguës de psychose ; en effet les symptômes dépressifs présents lors des phases aiguës sont améliorés par les antipsychotiques. Les doses quotidiennes prescrites lors des phases aiguës de psychose sont de 10 à 30 mg/jour pour l'aripiprazole, de 10 à 20 mg/jour pour l'olanzapine, de 300 à 800 mg/jour pour la quétiapine, de 2 à 8 mg/jour pour la rispéridone et de 120 à 160 mg/jour pour la ziprasidone. En ce qui concerne les APG, ces posologies sont de 300 à 1 000 mg/jour pour la chlorpromazine (ou pour un autre APG, en équivalent-chlorpromazine) et de 5 à 20 mg/jour pour l'halopéridol ([Lehman et al., 2004b](#)).

Des recommandations spécifiques ont été établies pour le premier épisode psychotique. La clozapine ne doit pas être utilisée en première intention. Les posologies d'antipsychotiques utilisées sont réduites de moitié environ, en ce qui concerne la dose maximale recommandée. Une interruption progressive du traitement antipsychotique peut être envisagée à l'issue de deux ans de médication suivant un premier épisode psychotique, chez des patients qui sont en rémission, coopérants, avec un bon étayage familial ([Gaebel et al., 2002](#)). Le traitement antipsychotique doit être repris rapidement sans attendre une rechute complète si des prodromes de rechute apparaissent.

Le traitement de la phase de stabilisation repose sur la poursuite pendant au moins 1 an de l'antipsychotique qui a été utilisé à la phase aiguë, associée à une surveillance. Il n'est pas recommandé de l'interrompre, ni même de diminuer sa posologie en ce qui concerne les antipsychotiques de seconde génération, car ceci exposerait le patient à une rechute. Avec les APG, la dose d'entretien peut être diminuée à l'équivalent de 300 à 600 mg/jour de chlorpromazine (ou équivalent) au lieu des 300 à 1 000 mg/jour préconisés pendant la phase aiguë – 5 à 12 mg/jour pour l'halopéridol au lieu de 5 à 20. Cette phase doit permettre au patient de poursuivre son processus de consolidation et de reprendre sa place dans son environnement social.

En ce qui concerne le traitement d'entretien, l'APA recommande d'utiliser un antipsychotique au long cours chez tout patient ayant déjà présenté de nombreux épisodes ou deux épisodes sur une période de 5 ans. Il n'existe en

effet aucun critère fiable permettant de prédire si un patient qui interrompt son traitement va rechuter ou non. Étant donné que les patients souffrant de schizophrénie (ou d'un trouble psychotique chronique en général) ont un taux de rechute très élevé (de l'ordre de 90 % dans les deux ans en l'absence de traitement), la poursuite d'un antipsychotique pendant une durée indéterminée est nécessaire pour réduire le taux de rechute et éviter que les symptômes ne réapparaissent ou ne s'aggravent. Si une décision d'interruption du traitement est toutefois prise, il est souhaitable qu'elle ait lieu après un an de rémission complète ou de réponse optimale au traitement et qu'elle se fasse sous surveillance médicale. Il faut enfin s'assurer que le patient (ou son entourage) a appris à repérer les signes précurseurs d'une rechute. L'usage d'un traitement intermittent n'est pas recommandé dans l'état actuel des connaissances, sauf si le traitement antipsychotique est très mal toléré (Lehman *et al.*, 2004b). Des études complémentaires sont nécessaires afin de s'assurer de l'absence de conséquences à long terme de cette stratégie qui n'a pas apporté de résultats convaincants chez les patients ayant déjà rechuté à plusieurs reprises. Cette stratégie de traitement intermittent a même été accusée de favoriser à long terme l'apparition de dyskinésies tardives.

En dehors des cas de schizophrénie résistante pour lesquels elle a obtenu l'AMM en France, la clozapine peut également être utilisée chez des patients qui ont présenté un syndrome malin ou des dyskinésies tardives et pour lesquels l'indication d'un traitement antipsychotique est impérative.

La question de la posologie à utiliser durant la phase d'entretien n'est pas définitivement tranchée. En ce qui concerne les APG, de nombreux auteurs recherchent la posologie « seuil » au-dessus de laquelle apparaissent des effets extrapyramidaux (par exemple une légère raideur) et conservent une dose voisine de ce seuil. Il n'a en effet pas été démontré que des posologies supérieures soient plus efficaces, alors qu'elles accroissent par contre le risque d'effets neurologiques mal supportés par le patient. Au contraire, les posologies plus faibles pourraient être associées à une meilleure observance, à un meilleur vécu par le patient et peut-être à une meilleure préservation de ses capacités. Les ASG sont utilisés bien en dessous du seuil extrapyramidal. Avec ces médicaments, la question de la posologie à utiliser doit s'inscrire dans la recherche d'un compromis entre la limitation de leurs effets indésirables et un risque de rechute ou d'aggravation des symptômes lié à une baisse trop importante du traitement. Le principal objectif reste l'absence de rechute. Parmi les 105 études analysées par Davis *et al.* (Davis *et al.*, 1983), lorsque le paramètre posologique est pris en compte, le taux de 100 % d'efficacité dans la prévention des rechutes à 6 mois est atteint dès que la dose en équivalent chlorpromazine dépasse 400 à 500 mg/jour. L'indication d'une forme à action prolongée d'antipsychotique peut être justifiée en cas de mauvaise observance. En effet l'efficacité des formes à action prolongée ne

semble pas différer de celles administrées per os dans les études contrôlées, mais par définition, dans ces études les patients acceptent les traitements, quel que soit le mode d'administration, ce qui n'est pas toujours le cas des patients qui ne sont pas inclus dans les études.

## **Recommandation de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (Hansan *et al.*, 2013)**

La World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) recommande, lors d'un premier épisode aigu de schizophrénie, d'introduire avec prudence la dose efficace la plus faible possible d'antipsychotique et de surveiller l'apparition d'effets indésirables extrapyramidaux (Leucht *et al.*, 2013 ; Hansan *et al.*, 2013 ; [www.wfsbp.org](http://www.wfsbp.org) ; voir le [tableau 7.1](#)). Les APG ou les ASG peuvent être prescrits en première intention. Lors d'un premier épisode, les patients semblent répondre plus rapidement aux antipsychotiques et être plus sensibles aux effets secondaires que les patients chroniques. L'augmentation de la posologie doit donc être progressive. L'antipsychotique est choisi en fonction du patient, de son état mental et physique, en portant une attention particulière aux effets secondaires notamment extrapyramidaux (dystonie aiguë, parkinsonisme et akathisie) en début de traitement et aux dyskinésies tardives pendant la poursuite du traitement, et ce d'autant plus que l'antipsychotique utilisé est de première génération. Les ASG étant mieux tolérés du point de vue extrapyramidal, ils sont recommandés en première intention par la WFSBP. Cependant, seules la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine sont préférées en première intention. Parmi les APG l'halopéridol à une dose inférieure à 5 mg/j est recommandé en première intention, c'est celui qui a montré la preuve la plus nette de son efficacité. Comme l'APA, la WFSBP ne recommande pas l'utilisation de la clozapine en première intention, du fait de ses effets indésirables. L'amisulpride, l'aripiprazole et la ziprasidone ne sont recommandées qu'en deuxième intention, car moins d'études étayaient leur efficacité.

Les benzodiazépines peuvent être associées aux antipsychotiques pour soulager la détresse, l'insomnie et les troubles du comportement secondaires aux symptômes psychotiques jusqu'à ce que le traitement antipsychotique soit pleinement efficace. Cependant, les benzodiazépines à demi-vie longue, qui n'apportent pas de bénéfice particulier et semblent être associées à une augmentation de la mortalité, ne doivent pas être employées.

Lorsque le patient a présenté de nombreux épisodes aigus, le choix de l'antipsychotique est guidé par l'historique des traitements pris par le patient, par les effets secondaires observés, par la voie d'administration appropriée ainsi que par les préférences du patient pour un médicament

**Tableau 7.1.** Doses recommandées et grades de recommandations de la WFSBP pour les antipsychotiques oraux.

Antipsy- chotique	Premier épisode aigu de schizophrénie		Multiples épisodes aigus de schizophrénie		Dose maximale (mg/jour)
	<i>Dose cible (mg/ jour)</i>	<i>Recommandation par la WFSBP</i>	<i>Dose cible multiples épisodes (mg/jour)</i>	<i>Recommandation par la WFSBP</i>	
ASG					
Amisulpride	100-300	2	400-800	1	1 200
Asénapine	5-10	-	5-20	1-2	20
Aripiprazole	15-(30)	2	15-30	1	30
Clozapine	100-250	2	300-800	1-2	900
Ilopéridone	4-16	-	4-24	1-2	32
Lurasidone	40-80	-	40-120	3	120
Olanzapine	5-15	1	5-20	1	20
Quétiapine	300-600	1	400-800	1	800
Rispéridone	1-4	1	3-10	1	16
Ziprasidone	40-80	2	80-160	1	160
Zotépine	50-150	-	100-250	3	450
APG					
Chlorproma- zine	300-500	-	300-1 000	-	1 000
Fluphénazine	2,4-10	-	10-20	-	20-(40)
Flupentixol	2-10	-	10-20	-	60
Halopéridol	1-4	2	3-15	2	40
Pérazine	100-300	-	200-600	-	1 000
Perphénazine	6-36	-	12-42	-	56
Pimozide	1-4	-	2-12	-	16
Zuclopen- thixol	2-10	-	25-50	-	75

Les valeurs 1, 2 et 3 des recommandations de la WFSBP prennent en compte l'efficacité, la sécurité d'utilisation, la tolérance et les interactions médicamenteuses. Le grade 1 est le plus élevé.

*Hansen et al., 2012*

particulier. La posologie peut être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique cible aussi rapidement que la tolérance le permet. Par contre, les doses de charge et les posologies supérieures aux recommandations n'améliorent pas l'efficacité, alors qu'elles sont associées à une augmentation des effets indésirables. Les causes de rechutes les plus fréquentes sont la non-observance du traitement par le patient, l'utilisation de drogues et les

événements stressants de la vie. Quelques données montrent la supériorité des ASG en ce qui concerne l'adhésion au traitement et la prévention des rechutes chez les patients chroniques. De ce fait, même si les APG gardent une place dans le traitement des épisodes aigus, les ASG sont recommandés en première intention. Du fait de leur efficacité et de leur rapport bénéfices/risques, les ASG préconisés en première intention par la WFSBP sont l'amisulpride, l'aripiprazole, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone.

La schizophrénie est considérée comme résistante lors de l'absence d'amélioration ou d'une diminution insuffisante des symptômes positifs après administration de deux traitements antipsychotiques à doses suffisantes et pendant au moins 6 à 8 semaines. La prise du traitement doit être vérifiée par un dosage sanguin, car près de la moitié des patients souffrant de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif ne prennent que 70 % de la dose prescrite. Une mauvaise observance est favorisée par le défaut d'insight, les effets indésirables, un comportement désorganisé, la stigmatisation de la maladie et le sentiment de ne plus avoir besoin du traitement lorsque la rémission des symptômes a été obtenue. La clozapine est le traitement de première intention de la schizophrénie résistante ; d'autres modalités thérapeutiques sont proposées en cas de non-réponse ou d'intolérance, notamment le passage à un autre antipsychotique (rispéridone et olanzapine plus particulièrement), l'association à des antidépresseurs ou à des thymorégulateurs (selon le tableau clinique), l'association de deux antipsychotiques et l'électroconvulsivothérapie (ECT). Ces stratégies ont cependant un faible niveau de preuve d'efficacité. Devant un tableau catatonique, l'ECT doit rapidement être envisagée lorsque les benzodiazépines sont inefficaces.

Tous les antipsychotiques sont efficaces sur les symptômes négatifs secondaires, les ASG n'ayant pas fait la preuve de leur supériorité sur les APG en ce domaine. Par contre, les ASG seraient plus efficaces sur les symptômes négatifs primaires. L'amisulpride et l'olanzapine, qui sont plus efficaces sur ces symptômes, sont recommandés en première intention par la WFSBP. Des études ont également montré une efficacité de la quétiapine et de la ziprasidone sur ces symptômes. La WFSBP ne recommande pas l'utilisation d'un APG dans le traitement des symptômes négatifs primaires. L'association d'un antipsychotique avec un antidépresseur, en particulier la mirtazapine, est également utile dans le traitement de ces symptômes. Un bénéfice en faveur du traitement combiné (antipsychotique + antidépresseur) a été rapporté pour l'émoussement des affects ( $n = 30$ , 1 ECR, DMP -7,0, IC 95% entre -10,37 et -3,63), l'alogie ( $n = 26$ , 1 ECR, DMP -3,00 IC 95% entre -5,14 et -0,86) et l'aboulie ( $n = 30$ , 1 ECR, DMP -3,0 IC 95% entre -5,04 et -0,96) (Rummel-Kluge, 2006).

Un traitement en continu est nécessaire pour prévenir les rechutes de schizophrénie. Selon une revue Cochrane de 2012 (Leucht *et al.*, 2012), les

antipsychotiques sont supérieurs au placebo en termes de prévention des rechutes à 7 et 12 mois, de nombre d'hospitalisations et de qualité de vie. Le traitement antipsychotique doit être poursuivi pendant 1 à 2 ans après un premier épisode aigu, pendant 2 à 5 ans après un second épisode et au-delà de 5 ans, voire de manière indéfinie, chez les patients ayant fait de nombreux épisodes. Le choix de l'antipsychotique doit impliquer le patient, en prenant en compte son expérience passée et, en particulier, les effets indésirables qu'il rapporte. La monothérapie doit être favorisée. Les APG et ASG n'ont pas montré de différence dans la réduction des symptômes à long terme. Seules quelques études ont montré l'avantage des ASG en termes de réduction du risque d'arrêt de traitement par le patient et de prévention des rechutes. Les ASG sont associés à un risque plus faible d'induire des effets secondaires moteurs, notamment des dyskinésies tardives. Les dyskinésies tardives et les effets secondaires métaboliques, qui ont le plus fort impact sur le bien-être et la santé des patients, doivent être recherchés tout au long du traitement. L'antipsychotique qui a été le plus efficace et a entraîné le moins d'effets indésirables lors du précédent épisode aigu sera conservé pour le traitement d'entretien.

## Choix posologiques

Une analyse des études contrôlées d'efficacité comparative des antipsychotiques (à différentes doses *versus* placebo) dans le traitement de la schizophrénie et des troubles schizo-affectifs a permis une estimation des courbes « dose-réponse » ainsi que de la dose minimale efficace par produit (dose nécessaire pour obtenir une réponse clinique complète) lorsque les données disponibles le permettaient (Davis et Chen, 2004). Pour les antipsychotiques de première génération, la fourchette de posologie est de 3,3 à 10 mg/jour pour l'halopéridol (en ce qui concerne la forme retard, la courbe effet-dose est linéaire jusqu'à 200 mg/mois). Les auteurs n'ont pas retrouvé d'arguments en faveur d'une supériorité d'action de doses plus élevées, y compris dans les schizophrénies résistantes. Pour la chlorpromazine, la dose minimale efficace serait supérieure ou égale à 500 mg/jour, pour la fluphénazine la fourchette serait de 5 à 7,5 mg/jour. En ce qui concerne les antipsychotiques de seconde génération, les fourchettes optimales de posologie sont les suivantes : rispéridone (4 à 6 mg/jour) (25 à 50 mg/15 jours pour la forme retard) ; olanzapine (la dose maximale efficace pourrait dépasser 16 mg/jour) ; quétiapine (150 à 800 mg/jour) ; ziprasidone (120 à 160 mg/jour dans les phases aiguës et 80 à 120 dans le traitement de maintenance) ; aripiprazole (10 à 30 mg/jour) ; amisulpride (100 à 400 mg/jour) ; sertindole (12 à 20 mg/jour) ; clozapine (au moins 400 mg/jour).

Lors du traitement d'un premier épisode psychotique par rispéridone, il est recommandé de prescrire entre 3 et 4 mg/jour. En ce qui concerne le traitement de maintenance, une réduction de la posologie de plus de 50 %



par rapport à la dose initialement prescrite augmente nettement le risque de rechute (Davis et Chen, 2004).

## Surveillance du traitement

L'APA (Lehman *et al.*, 2004a) recommande de surveiller la fréquence cardiaque, la tension artérielle et la température au début du traitement puis selon l'état clinique du patient. L'IMC doit être déterminé à l'instauration du traitement, puis une fois par mois pendant 6 mois, puis une fois par trimestre. Le bilan sanguin initial comprend une numération formule sanguine (NFS), un ionogramme sanguin, ainsi qu'un bilan des fonctions rénale, hépatique et thyroïdienne et un test de grossesse chez les femmes susceptibles d'être enceintes. La surveillance sanguine ultérieure dépend de l'état clinique du patient, sauf en ce qui concerne la NFS des patients traités par clozapine. Un ECG est réalisé avant l'instauration d'un traitement par ziprasidone (seulement s'il existe des facteurs de risque cardiaque) et tous les antipsychotiques en cas d'antécédent personnel de syncope ou d'antécédent familial de mort subite. La glycémie ou la mesure de l'hémoglobine glycosylée sont réalisées avant l'instauration du traitement, puis 4 mois plus tard, puis annuellement, les lipides devant être dosés au début du traitement puis au moins tous les 5 ans, selon les recommandations de l'APA. D'autres auteurs recommandent une surveillance beaucoup plus stricte de ces paramètres – voir plus loin et voir également les recommandations françaises de l'ANSM citées dans « Effets métaboliques et endocriniens ». La prolactinémie est dosée si le patient présente des signes cliniques d'hyperprolactinémie (modification de la libido, aménorrhée ou galactorrhée chez la femme ; troubles de l'érection ou de l'éjaculation chez l'homme). La recherche des effets extrapyramidaux (dont l'akathisie) est effectuée une fois par semaine jusqu'à ce que la dose d'antipsychotique soit stabilisée, puis à chaque visite durant la phase d'entretien du traitement. La recherche des dyskinésies tardives est réalisée au moins tous les 6 mois avec les antipsychotiques de première génération et tous les 12 mois avec ceux de seconde génération. Un examen ophtalmologique à la lampe à fente doit être réalisé avant l'instauration d'un antipsychotique à risque du point de vue oculaire. Il faut ensuite rechercher une cataracte tous les 2 ans chez les moins de 40 ans, et tous les ans chez les patients plus âgés.

Le [tableau 7.2](#) synthétise les principales fonctions à surveiller lors de la prescription d'un traitement par antipsychotiques.

L'intérêt des dosages plasmatiques est faible car la relation effet clinique-plasmatique est complexe et parfois de type U inversé (ex pour l'halopéridol). Si la réponse clinique est inadéquate, des dosages peuvent toutefois être effectués afin de rechercher une mauvaise observance médicamenteuse ou des problèmes métaboliques. Par ailleurs, de nombreuses molécules ont des métabolites actifs qui peuvent également induire des effets secondaires,

**Tableau 7.2. Surveillance d'un traitement par antipsychotique.**

Domaines à surveiller	À l'instauration du traitement	Surveillance ultérieure
Constantes vitales	Fréquence cardiaque, tension artérielle et température lors des premiers jours de traitement	Mesure des mêmes constantes lors des changements de posologie. Il est recommandé de contrôler la pression artérielle après 3 mois de traitement puis une fois par an
Signes extrapyramidaux précoces (dyskinésies aiguës, akathisie, syndrome parkinsonien)	Évaluation clinique avant le début du traitement	Évaluation hebdomadaire en phase aiguë, puis à chaque consultation
Signes extrapyramidaux tardifs	Évaluation clinique des mouvements anormaux avant le début du traitement	Évaluation clinique annuelle
Poids	Mesure du poids et de la taille et calcul de l'IMC = poids (kg)/taille (m) <sup>2</sup>	Contrôle du poids et calcul de l'IMC à un mois et 3 mois de traitement puis tous les trimestres (surveillance plus rapprochée lors d'un traitement par dibenzodiazépines. Mesure du périmètre ombilical.) Une prise de poids de +7%, surtout si elle est rapide, doit alerter le prescripteur. Elle doit le conduire à vérifier l'absence d'un diabète.
Diabète	Glycémie à jeun et recherche de facteurs de risque de diabète	Glycémie à jeun 3 mois puis 12 mois après le début du traitement, puis une fois par an (hémoglobine glycosylée si besoin) La clinique, l'existence d'antécédents familiaux et le taux de glycémie initiale peuvent conduire à rapprocher les dosages
Hyperlipidémie	Cholestérolémie (totale, HDL et LDL) et triglycéridémie	Antipsychotiques à fort risque lipidogène + bilan initial non perturbé : cholestérolémie (totale, HDL et LDL) et triglycéridémie une fois par an Antipsychotiques à faible risque lipidogène ou bilan initial non perturbé : surveillance trimestrielle puis semestrielle si les bilans restent normaux
Surveillance hépatique, rénale et hématologique	Dosage des transaminases, de la créatininémie, du ionogramme et numération formule sanguine	Dosage des transaminases et de la créatininémie une fois par an. Numération formule sanguine une fois par an, sauf pour les patients sous clozapine (protocole particulier). Ionogramme si besoin.



Domaines à surveiller	À l'instauration du traitement	Surveillance ultérieure
Grossesse	Recherche de $\beta$ -HCG chez les femmes en âge de procréer	S'assurer de la mise en œuvre d'une contraception efficace
Conduction cardiaque	Mesure du QTc sur l'ECG, en particulier lors de l'utilisation d'antipsychotiques à risque ou en présence d'antécédents cardiaques personnels ou familiaux ou en cas d'association à d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le QT	ECG régulier, en particulier chez les patients à risque
Hyperprolactinémie	Recherche des symptômes d'hyperprolactinémie, dosage sanguin si nécessaire	Recherche des symptômes d'hyperprolactinémie, dosage sanguin si nécessaire
Cataracte	Recherche de troubles de la vision par l'interrogatoire	Recherche de troubles de la vision par l'interrogatoire. Examen ophtalmologique annuel chez les patients de plus de 40 ans, en particulier lorsqu'ils sont traités par un antipsychotique à risque oculaire
Effets anticholinergiques	Rechercher un glaucome à angle fermé ou un adénome de la prostate	Surveillance dentaire, rechercher une constipation (en particulier chez les patients traités par clozapine), une sécheresse oculaire, des troubles mictionnels
Effets dermatologiques		Éviter l'exposition solaire directe. Crème solaire d'indice > 20
Fonctions cognitives	Bilan neuropsychologique, évaluation de la cognition sociale et évaluation du retentissement des altérations après stabilisation clinique et réduction du traitement à la dose minimale efficace	Réévaluation des fonctions et du retentissement des altérations après les interventions thérapeutiques destinées à améliorer le fonctionnement

IMC : Indice de masse corporelle ; HDL : *High Density Lipoprotein* ; LDL : *Low Density Lipoprotein* ;  $\beta$ -HCG :  $\beta$ -*Human Chorionic Gonadotrophin* ; ECG : électrocardiogramme.

la plupart de ces métabolites ne pouvant être dosés. Par contre la mesure du taux sanguin de clozapine est un élément important dans la prise en charge d'un patient résistant.

La surveillance pendant la phase d'entretien permet également de distinguer d'éventuels symptômes négatifs ou cognitifs résiduels (pouvant être associés à une diminution du fonctionnement social) de symptômes entrant dans le cadre d'un syndrome parkinsonien ou dépressif, qui nécessitent une intervention spécifique. Pendant cette phase d'entretien, on peut avoir recours aux antidépresseurs pour traiter des symptômes dépressifs ou obsessionnels, aux thymorégulateurs pour stabiliser l'humeur (en particulier chez les patients souffrant de trouble schizo-affectif) et aux benzodiazépines pour traiter l'insomnie et l'anxiété du patient. L'usage des anticholinergiques n'est pas nécessaire lors de l'utilisation des ASG aux doses préconisées. Avec les APG, l'utilisation d'anticholinergiques n'est pas systématique en première intention ; lorsqu'elle est nécessaire, elle est limitée dans le temps, dans la mesure du possible, et réduite à la dose minimale efficace. L'attention du prescripteur doit se porter également sur les possibilités de mésusage, d'abus et de dépendance psychique aux anticholinergiques. Les effets recherchés par les toxicomanes incluent une euphorie, un effet psychostimulant ou dopant, des hallucinations, une amnésie, un effet entactogène et une amélioration des performances sexuelles. Les abus les plus fréquents en France ont eu lieu avec la trihexyphénidyle ([AFSSAPS, 2012](#)).

## Remarques concernant les recommandations consensuelles

Les recommandations de l'APA ([Lehman et al., 2012a](#)) sur la surveillance des traitements par antipsychotiques sont relativement parcimonieuses. Certains auteurs recommandent une surveillance beaucoup plus étroite en ce qui concerne en particulier les effets métaboliques et cardiaques des antipsychotiques. Notons également que l'amisulpride a certes un profil très favorable du point de vue des effets extrapyramidaux, mais qu'il génère des hyperprolactinémies. Une comparaison de différentes recommandations, en termes d'utilité pratique et de rigueur scientifique a été faite aux États-Unis par [Milner et Valenstein \(2002\)](#).

Le choix d'un antipsychotique doit prendre en compte la présence des contre-indications que représentent certains troubles neurologiques (maladie de Parkinson), cardiologiques (trouble de la conduction ou du rythme) ou urologiques (dysurie), mais également les risques à long terme que font courir certains antipsychotiques dans le domaine cardiovasculaire du fait de leurs conséquences métaboliques (prise de poids, hyperglycémie et hyperlipidémie). Ce risque rend indispensable une surveillance métabolique attentive chez les patients traités par dibenzodiazépines ; de ce fait, il vaut

mieux éviter ces produits, ou n'y avoir recours qu'en deuxième intention, si une telle surveillance n'est pas réalisable. On pourrait par ailleurs discuter l'intérêt de maintenir ces médicaments dans le traitement d'entretien. Il n'a en effet pas été démontré que le maintien de l'antipsychotique utilisé pour traiter la crise soit plus efficace pour prévenir les rechutes que l'utilisation d'un autre antipsychotique quel qu'il soit.

Les recommandations concernant la prescription des antipsychotiques à long terme sont parfois difficiles à respecter en pratique courante. Fréquemment, le patient interrompt lui-même prématurément le traitement par défaut d'insight, par manque de motivation, à cause de la sévérité de sa maladie, du fait de la qualité insuffisante de la relation médecin-malade ou encore parce qu'il tolère mal les effets secondaires des antipsychotiques. Un patient sur deux interrompt d'ailleurs prématurément son traitement dans les études contrôlées (Hogarty *et al.*, 1974). En favorisant un investissement plus actif dans la prise en charge, notamment par la psychoéducation l'observance serait améliorée (Xia *et al.*, 2011). Différentes stratégies ont été employées pour limiter les effets secondaires neurologiques des APG. La prescription de posologies minimales (parfois divisées par 10 par rapport à la dose initiale), ont ainsi été préconisées. Cependant, des posologies aussi faibles sont certes susceptibles d'améliorer considérablement la tolérance des APG, mais elles exposent aussi le patient à un risque plus élevé de rechute (Marder *et al.*, 1987). L'administration intermittente d'antipsychotiques a également été proposée : au décours de l'épisode aigu, l'antipsychotique est interrompu progressivement, puis il est à nouveau prescrit – idéalement dans un délai de 48 heures – lorsque des prodromes non spécifiques de rechute réapparaissent (anxiété, labilité de l'humeur, voire symptômes dépressifs, troubles de l'attention et de la concentration ou troubles de la mémoire, troubles du sommeil, discrètes modifications de la perception de la réalité...). Ce type de pratique pourrait augmenter le risque de dyskinésies tardives ; en outre son efficacité préventive serait moins bonne que celle d'un traitement continu (le risque de rechute à 2 ans doublerait) et doit donc être abandonnée. Une bonne manière d'améliorer l'observance repose sur l'utilisation d'antipsychotiques d'action prolongée. Outre l'amélioration de l'observance, les antipsychotiques par voie intramusculaire ont l'avantage d'éviter les problèmes d'absorption et d'effet de premier passage hépatique. À la fin des années 1990, 30 % des patients britanniques traités en ambulatoire recevaient un traitement antipsychotique sous forme retard (Foster *et al.*, 1996).

La méta-analyse de Davis *et al.* (1994), qui a comparé les antipsychotiques administrés per os à ceux qui sont administrés sous forme retard, a mis en évidence une meilleure efficacité des antipsychotiques d'action prolongée sur la prévention des rechutes. En outre, les traitements antipsychotiques sous forme retard, procurent un taux plasmatique de produit plus stable et nécessitent l'administration de doses totales moindres, ce

qui peut contribuer à limiter les effets secondaires. En ce qui concerne les APG, une méta-analyse avait mis en évidence un discret avantage, en termes d'efficacité, de la forme retard, par rapport à la forme orale, les produits d'action prolongée ne différant pas entre eux en termes d'efficacité ou de tolérance (Adams *et al.*, 2001). En ce qui concerne les ASG, les résultats sont sensiblement de même nature : globalement la forme retard ne procure pas d'avantage notable par rapport à la forme orale, seuls les essais cliniques les moins rigoureux du point de vue méthodologique étant en faveur d'un avantage de la première en termes d'obtention et de maintien de la rémission, de prévention des rechutes et de diminution des hospitalisations (Manchanda *et al.*, 2013).

Toutefois, l'AFPPN recommande leur utilisation au-delà des patients présentant un défaut d'observance ou des rechutes fréquentes (Samalin *et al.*, 2013).

## Références

- Adams CEZ, Fenton MKP, Seema QurAishi, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;179:290-9.
- AFSSAPS. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. Février 2012. Disponible sur <http://ansm.sante.fr>.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:553-64.
- Demily C. Schizophrénie. In: Vital-Durand D, éditeur. Ordonnances. Paris: Maloine; 2014.
- Dixon L, Perkins D, Calmes C. Guidelines watch (September 2009): practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association. 2010; <http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28&sectionid=1682213>.
- Foster K, Meltzer H, Gill B. With a psychotic disorder living in the community? OPCS Surveys of Psychiatric Morbidity in Great Britain, Report 8. London: HMSO; 1996.
- Gaebel W, Jänner M, Frommann N, Pietzcker A, Köpcke W, Linden M, *et al.* First vs multiple episode schizophrenia; two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. *Schizophr Res* 2002;53:145-9.
- Hansen A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz W, *et al.* Guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2013;14:2-44.
- Hogarty GE, Goldberg S, Schooler NR, Ulrich RF. Drug and psychotherapy in the after-care of schizophrenic patient II. Two-year relapse rate. *Arch Gen Psychiatry* 1974;31(5):603-8.
- Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382(9896):951-62.

- 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* 2004;161:1-56.
- Lehman FA, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon KB, Goldberg R, *et al.* The schizophrenia patient outcomes research team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull* 2004;30(2):193-216.
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, Issue 5. Art. CD008016. DOI: 10.1002/14651858.CD008016.pub2.
- Manchanda R, Chue P, Malla A, Tibbo P, Roy MA, Williams R, *et al.* Long-acting injectable antipsychotics : evidence of effectiveness and use. *Can J Psychiatry* 2013;58:5S-13S.
- Marder SR, Van Putten T, Mintz J, Lebell M, McKenzie J, May PR. Low-and conventional-dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate. Two-year outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44(56):518-21.
- Milner KK, Valenstein M. A comparison of guidelines for the treatment of schizophrenia. *Psychiatric Services* 2002;53:888-90.
- Rummel-Kluge C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, Issue 3. Art. CD005581. DOI: 10.1002/14651858.CD005581.pub2.
- Samalin L, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Llorca PM. Recommandations Formalisées d'Experts de l'AFPN : prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée. *L'Encéphale* 2013;39 (S4):189-203.
- Thibaut F. Psychoses. Guide du bon usage du médicament. Sous la direction de G Bouvenot et Ch Caulin. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2003. 962-983.
- Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2011;37(1):21-2.

# Prescription des antipsychotiques en pratique courante

## Utilisation des antipsychotiques dans la schizophrénie

L'[encadré 1](#) regroupe les principes thérapeutiques et de surveillance du traitement, ainsi que des propositions de prescription (voir aussi [Demily, 2014](#)).

### Encadré 1

#### Prescription des antipsychotiques dans la schizophrénie

##### Principes généraux

- L'objectif du traitement antipsychotique est certes de réduire les symptômes qui sont à l'origine d'une souffrance pour le patient, mais également d'améliorer sa qualité de vie et son insertion sociale et/ou professionnelle.
- Un traitement antipsychotique au long cours permet le maintien de la rémission clinique et favorise le rétablissement.
- L'antipsychotique utilisé pour traiter la crise psychotique est maintenu en tant que traitement de fond avec recherche de la dose minimale efficace et suppression des psychotropes associés dans la mesure du possible (la monothérapie doit être la règle et le traitement psychotrope doit être adapté aux différentes phases de la maladie).
- L'apparition d'effets indésirables doit faire reconsidérer la posologie, voire conduire à un changement d'antipsychotique, sauf si le rapport bénéfices/effets indésirables reste positif.
- Seule une dangerosité pour soi-même ou pour autrui peut justifier un rapport bénéfices/effets indésirables négatifs.
- Le traitement médicamenteux doit être systématiquement associé à des mesures non médicamenteuses :
  - éducation thérapeutique pour améliorer l'insight et l'investissement dans le traitement,
  - remédiation cognitive pour potentialiser les ressources cognitives préservées, selon les résultats de l'évaluation neuropsychologique et en présence d'un retentissement fonctionnel,
  - psychothérapie de soutien.



### Hygiène de vie

- Pas de cannabis (facteur favorisant les symptômes).
- Tabac et alcool fortement déconseillés (aide au sevrage).
- Activité physique régulière.
- Alimentation équilibrée (limitation des aliments riches en graisses ; grignotages et boissons sucrées à bannir).
- Rythme de vie – dont sommeil – régulier (pas de sieste et heure fixe de lever).

### Avant la prescription

- Rechercher des contre-indications, en particulier un syndrome du QT long congénital grâce à un ECG avec mesure du QTc.
- Rechercher un terrain à risque, en particulier une obésité, une dyslipidémie et un diabète (pouvant favoriser un syndrome métabolique) en mesurant le poids, le périmètre abdominal, les taux sanguins de lipides et la glycémie.
- Prévenir les associations médicamenteuses déconseillées, en recherchant en particulier la prise d'autres substances qui allongent le QT.
- Rechercher la prise de substances pouvant être à l'origine d'interactions médicamenteuses, en particulier les antiparkinsoniens dopaminergiques, le lithium, la carbamazépine, les benzodiazépines, l'alcool, le jus de pamplemousse et tous les dépresseurs du système nerveux central.
- Rechercher la prise d'autres médicaments susceptibles de détériorer la cognition (anticholinergiques et benzodiazépines en particulier) ou d'agir sur la voie nigro-striée (dont les anti-émétiques apparentés aux antipsychotiques [métoclopramide : Primpéran®])
- S'il ne s'agit pas d'une première prescription, établir la liste des antipsychotiques utilisés antérieurement, en s'enquérant de leur efficacité et de leur tolérance.

### Exemples de prescription

Les posologies sont indicatives. Elles doivent être adaptées selon les effets thérapeutiques, en ayant recours à la plus faible posologie efficace. Le recours à une prise unique favorise l'observance.

#### ***Pour un patient présentant un premier épisode psychotique***

*Amisulpiride (Solian® et génériques)*

200 mg/jour puis augmentation, le cas échéant (selon l'efficacité clinique), jusqu'à 300 mg/jour, en 1 à 2 prises.

ou

*Aripiprazole (Abilify®)*

5 à 15 mg/jour puis augmentation, le cas échéant (selon l'efficacité clinique), jusqu'à 30 mg/jour, en 1 prise le matin.

ou

*Olanzapine (Zyprexa®, Zyprexa Velotab®)*

5 à 10 mg/jour puis augmentation, le cas échéant (selon l'efficacité clinique), jusqu'à 15 mg/jour en 1 prise le soir.

ou

*Quétiapine (Xeroquel LP®)*

50 mg/jour en 1 prise puis augmentation, le cas échéant (selon l'efficacité clinique), jusqu'à 300 mg/jour en 1 prise le soir voire 600 mg/jour en 2 prises.

Une benzodiazépine à demi-vie courte peut être associée à la quétiapine en cas d'agitation ou d'anxiété importante.

ou

*Risperidone (Risperdal®, Risperdal Oro® et génériques)*

1 à 2 mg/jour puis augmentation, le cas échéant (selon l'efficacité clinique), jusqu'à 4 mg/jour en une ou 2 prises.

Une benzodiazépine sédatrice à demi-vie courte peut être associée à la rispéridone en cas d'agitation (par exemple Séresta® 50 à 150 mg/jour).

Ne pas associer systématiquement un correcteur anticholinergique.

***Pour un patient chez lequel les symptômes positifs prédominent (traitement d'entretien)***

*Amisulpiride (Solian® et génériques)*

400 à 800 mg/jour en 1 ou 2 prises.

ou

*Aripiprazole (Abilify®)*

15 à 30 mg/jour en 1 prise le matin.

ou

*Olanzapine (Zyprexa®, Zyprexa Velotab®)*

5 à 20 mg/jour en 1 prise le soir.

ou

*Quétiapine (Xeroquel®)*

400 à 800 mg/jour en 1 ou 2 prises. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau, en dehors des repas.

ou

*Risperidone (Risperdal®, Risperdal Oro® et génériques)*

3 à 10 mg/jour le soir.

Pas de nécessité de correcteurs sauf en cas d'effets secondaires extrapyramidaux avérés.

Éviter l'usage de benzodiazépines au long cours du fait du risque d'accoutumance et de dépendance.

***Pour un patient chez lequel les symptômes négatifs prédominent (traitement d'entretien)***

*Aripiprazole (Abilify®)*

10 à 30 mg en une prise le matin.

ou

*Amisulpiride (Solian® et génériques)*

100 à 200 mg/jour en une prise le matin.

ou

*Olanzapine (Zyprexa®, Zyprexa Velotab®)*

10 à 20 mg/jour en une prise le soir.

***Pour un patient ayant des symptômes dépressifs associés***

*Quétiapine (Xeroquel LP®)*

300 à 800 mg en une prise le soir.

***Pour un patient souffrant de schizophrénie résistante***

Clozapine (Leponex® et génériques) : 600 à 900 mg par jour en trois prises (surveillance de la NFS hebdomadaire pendant 18 semaines puis surveillance mensuelle pendant toute la durée du traitement du fait du risque d'agranulocytose).

Un dosage sanguin de clozapine est indiqué en cas d'effets secondaires importants ou d'inefficacité (ce médicament est en principe efficace lorsque la clozapinémie est au moins égale à 350 µg/litre). En cas d'échec thérapeutique, la valeur de la norclozapine (qui peut également être dosée si besoin et s'élève habituellement à environ 60 % de la valeur de la clozapinémie) permet de différencier un patient ayant une mauvaise observance (taux bas de clozapine et de norclozapine) d'un patient observant métaboliseur rapide (clozapine basse mais norclozapine élevée). Sur cette base, le prescripteur peut soit instaurer des mesures permettant d'améliorer l'observance, soit augmenter la posologie. De la même manière, un patient présentant des signes de surdosage peut présenter soit une clozapinémie et une norclozapinémie élevées, soit une clozapinémie élevée associée à une norclozapinémie basse. Dans le premier cas il faudra réduire la posologie de clozapine, alors que dans le second cas les mécanismes d'un métabolisme déficient seront à explorer après réduction de la posologie.

***Pour un patient non observant***

Les formes à libération prolongée peuvent être un recours en cas de mauvaise observance, si les mesures non médicamenteuses destinées à améliorer l'adhésion au traitement (éducation thérapeutique, réduction du nombre de prises et de substances, galénique appropriée) se sont avérées inefficaces. La forme orale du produit à libération prolongée doit toujours avoir été utilisée préalablement chez le patient concerné.

*Risperidone polymérisée (Risperdal Consta®)*

25, 37,5 ou 50 mg en intramusculaire toutes les 2 semaines (produit à conserver au réfrigérateur ; l'infirmière doit se référer au RCP pour les modalités de préparation de la solution et pour l'injection). La rispéridone orale est maintenue à la posologie antérieure pendant les 3 premières semaines du traitement par rispéridone polymérisée afin d'assurer le maintien d'un taux sanguin efficace.

ou

*Palmitate de palipéridone (Xeplion®)*

25, 50, 75, 100 ou 150 mg en intramusculaire toutes les 4 semaines.

Il est recommandé d'injecter 150 mg au jour 1 et 100 mg une semaine plus tard (jour 8) puis 75 mg par mois. Certains patients peuvent bénéficier de doses plus faibles ou plus élevées dans une fourchette allant de 25 à 150 mg en fonction de la tolérance individuelle et/ou de l'efficacité. Le palmitate de palipéridone doit être injecté lentement, en profondeur dans le muscle. Les doses d'instauration des jours 1 et 8 doivent chacune être administrées dans le muscle deltoïde afin d'atteindre rapidement des concentrations thérapeutiques. Après la seconde dose, les doses d'entretien mensuelles peuvent être administrées soit dans le muscle deltoïde, soit dans le muscle fessier. Un changement du muscle fessier au muscle deltoïde (et vice versa) doit être envisagé en cas de douleur au site d'injection et si la gêne associée n'est pas bien tolérée. Il est également recommandé d'alterner entre les côtés gauche et droit.

En cas de substitution de palmitate de palipéridone à de la rispéridone à action prolongée, l'injection de palmitate de palipéridone est simplement programmée à la place de l'injection suivante de rispéridone. Les injections de palmitate de palipéridone sont ensuite effectuées une fois par mois. Le schéma posologique de première instauration incluant les injections intramusculaires aux jours 1 et 8, tel qu'il est décrit ci-dessus, n'est pas indiqué dans cette circonstance. En cas de substitution de palmitate de palipéridone à de la palipéridone orale (non disponible en France) ou à de la rispéridone orale, le traitement oral précédemment administré est interrompu lors de la première injection.

ou

*Aripiprazole à libération prolongée (Abilify Maintena®)*

400 mg/mois en intramusculaire (posologie initiale et d'entretien recommandée).

La titration de la posologie de ce médicament n'est pas nécessaire. Il est administré une fois par mois en une seule injection. Après la première injection, le traitement par 10 mg à 20 mg d'aripiprazole oral est poursuivi pendant 14 jours consécutifs de façon à maintenir une concentration thérapeutique d'aripiprazole au début du traitement injectable. Si des effets indésirables surviennent à la dose de 400 mg, une réduction de la dose à 300 mg par mois doit être envisagée.

ou

*Pamoate monohydraté d'olanzapine (Zypadhera®)*

150 à 300 mg en intramusculaire toutes les 2 semaines ou 300 à 405 mg en intramusculaire toutes les 4 semaines, après une première injection dont la dose est comprise entre 210 et 300 mg. La dose mensuelle est adaptée au fil du traitement selon les effets cliniques.

Après chaque injection, une surveillance doit être mise en œuvre par du personnel qualifié pendant au moins 3 heures, à la recherche d'éventuels signes de surdosage pouvant révéler un syndrome post-injection<sup>1</sup>. Le patient ne peut ainsi quitter l'établissement de soins que s'il est bien éveillé, orienté

et ne présente pas de tels signes. En cas de suspicion de surdosage, une surveillance médicale étroite, assortie d'une prise en charge symptomatique, est poursuivie jusqu'à ce que l'examen clinique se normalise. La durée de surveillance de 3 heures est prolongée en fonction de l'évolution de l'état clinique chez les patients qui présentent des signes compatibles avec un surdosage en olanzapine. Après toute injection, il est conseillé au patient d'être attentif à tout signe de surdosage durant le reste de la journée et de solliciter de l'aide en cas de besoin.

Pour la préparation de la solution et son injection, l'infirmière doit se référer au RCP.

***Pour un patient angoissé, agité ou agressif***

*Olanzapine*

20 mg en une prise le soir.

+

*Alprazolam*

1 à 4 mg par jour en deux à trois prises.

ou

*Oxazépam*

50 à 150 mg/jour.

ou

*Cyamémazine*

50 à 300 mg par jour en deux à trois prises.

Si des dyskinésies aiguës apparaissent, un correcteur anticholinergique (exemple : trihexyphénidyle) est prescrit ponctuellement. Un tel médicament ne doit pas être prescrit au long cours – dans la mesure du possible – du fait de ses effets délétères sur la cognition.

**Surveillance du traitement**

- Surveillance de l'efficacité du traitement : amélioration des symptômes, qualité de vie satisfaisante, rapport positif entre le bénéfice du traitement et les effets indésirables.
- Syndrome malin : en cas de fièvre inexpliquée le traitement antipsychotique doit être immédiatement interrompu ; un dosage des CPK doit être effectué au moindre doute
- Recherche d'effets indésirables neurologiques : akathisie, rigidité extrapyramidale, dyskinésies...
- Recherche d'effets indésirables métaboliques : prise de poids, diabète, dyslipidémie (changer d'antipsychotique si l'IMC augmente de plus d'1 unité)...
- Recherche d'effets indésirables endocriniens : hyperprolactinémie, SIADH.

**Traitement non-pharmacologique**

- Éducation thérapeutique : amélioration de la connaissance de la maladie et des traitements (amélioration de l'insight).

- Remédiation cognitive : amélioration du fonctionnement neurocognitif et/ou de la cognition sociale.
- Thérapie cognitivo-comportementale : efficacité sur les symptômes positifs, notamment les hallucinations.
- Prise en charge des familles : éducation thérapeutique, thérapie systémique.

<sup>1</sup> Syndrome post-injection : des symptômes compatibles avec un surdosage en olanzapine ont été rapportés chez des patients à la suite d'une injection de Zypadhera®. Ces réactions se sont produites dans moins de 0,1 % des injections et chez environ 2 % des patients. La plupart de ces patients ont développé des symptômes de sédation (allant d'une sédation légère à un coma) et/ou de delirium (incluant confusion, désorientation, agitation, anxiété et autres troubles cognitifs). Les autres symptômes observés incluaient symptômes extrapyramidaux, dysarthrie, ataxie, agressivité, vertiges, faiblesse, hypertension et convulsion. Dans la plupart des cas, les signes et symptômes liés à cette réaction sont apparus dans l'heure qui a suivi l'injection, et dans tous les cas un rétablissement complet a été rapporté dans les 24 à 72 heures après l'injection. Ces réactions se sont produites rarement (< 1/1 000 injections) entre 1 à 3 heures après l'injection et très rarement (< 1/10 000 injections) plus de 3 heures après l'injection. Les patients doivent être informés de ce risque potentiel et de la nécessité de rester pendant 3 heures dans un établissement de soins après chaque administration de Zypadhera®.

## Utilisation des antipsychotiques dans le trouble bipolaire

La meilleure tolérance neurologique des ASG par rapport aux APG a conduit à une augmentation de la prescription des antipsychotiques dans le trouble bipolaire. Le recours aux bi-thérapies (association lithium-antipsychotique et valproate-antipsychotique) doit conduire à une surveillance accrue des effets secondaires.

### Encadré 2

#### Épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques (manie délirante)

##### Principes généraux

Le traitement d'un épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques peut reposer sur l'association d'un thymorégulateur à un antipsychotique ou sur un antipsychotique seul.

Le traitement de l'épisode vise la stabilisation de l'humeur et la prévention du risque de passage à l'acte auto ou hétéro-agressif.

##### Avant la prescription

Rechercher des contre-indications, en particulier un syndrome du QT long congénital, par un ECG avec mesure du QTc, une affection hépatique, grâce

au dosage des transaminases, de la bilirubine, du taux de prothrombine et d'un bilan de coagulation, ainsi qu'une grossesse, grâce au dosage des bêta-HCG.

Prévenir les associations médicamenteuses déconseillées, en recherchant en particulier la prise d'autres substances qui allongent le QT.

Rechercher la prise de substances pouvant être à l'origine d'interactions médicamenteuses, en particulier les antiparkinsoniens dopaminergiques, le lithium, la carbamazépine, les benzodiazépines, l'alcool, la méfloquine, le millepertuis, tous les inhibiteurs des cytochromes et tous les dépresseurs du système nerveux central.

S'il ne s'agit pas d'un premier épisode maniaque, établir la liste des psychotropes utilisés pour traiter les épisodes précédents, en s'enquérant de leur efficacité et de leur tolérance.

Instaurer une contraception chez une patiente en âge de procréer.

### **Exemple de mono- et de bi-thérapies**

Privilégier la monothérapie antipsychotique avec un ASG. Les antipsychotiques sont utilisés en monothérapie ou en association avec du lithium ou du divalproate si la manie est sévère ou si le trouble bipolaire est déjà connu.

Une benzodiazépine peut être associée en cas d'agitation ou d'anxiété importante.

#### ***Aripiprazole (Abilify® oral ou orodispersible ou injectable par voie intramusculaire)***

Débuter par une dose de 5 à 15 mg/jour en 1 prise puis augmentation, le cas échéant (selon l'efficacité clinique), jusqu'à 30 mg/jour.

ou

#### ***Olanzapine (Zyprexa®, Zyprexa Velotab® orodispersible)***

Débuter par 5 à 10 mg/jour en 1 prise puis augmenter la posologie, le cas échéant (selon l'efficacité clinique), jusqu'à 15 mg/jour.

ou

#### ***Risperidone (Risperdal®, Risperdal Oro® et génériques)***

Débuter par une dose de 1 à 2 mg/jour puis augmenter la posologie, le cas échéant (selon l'efficacité clinique), jusqu'à 6 mg/jour en une ou 2 prises.

Pas de nécessité de correcteurs sauf en cas d'effets secondaires extrapyramidaux avérés.

ou

#### ***Quétiapine (Xeroquel LP®)***

Débuter par une dose de 50 mg/jour en 1 prise puis augmenter la posologie, le cas échéant (selon l'efficacité clinique), jusqu'à 400 mg/jour, voire 800 mg/jour au maximum. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau, en une prise quotidienne, en dehors des repas.

Une benzodiazépine peut être associée en cas d'agitation ou d'anxiété importante (pas de lorazepam du fait du risque d'interaction médicamenteuse).

ou

***Halopéridol (Haldol® et génériques) en seconde intention***

Débuter par une dose de 5 à 10 mg/jour en 2 prises puis augmenter progressivement la posologie, le cas échéant (selon l'efficacité clinique), en ne dépassant pas 20 mg/jour.

L'usage des correcteurs dépendra des éventuels effets secondaires extrapyramidaux observés.

On peut associer un thymorégulateur à un ASG : (l'association à l'halopéridol n'est recommandé qu'en troisième intention).

- Divalproate de sodium : 2 000 à 2 500 mg par jour en deux prises, avec titration :

- J1 : 250 mg le matin et 500 mg le soir,
- J2 : 500 mg le matin et 750 mg le soir,
- J3 : 1 000 mg le matin et 1 000 mg le soir,

- Surveillance du bilan hépatique et contraception obligatoire.

ou

- Lithium : 250 mg à 1,25g/jour (Téralithe 250®) en 2 prises avec lithiémie à J4 après le début du traitement le matin à jeun (avant la prise du lithium). La lithiémie doit être comprise entre 0,6 et 0,8 mEq/l. La dose de Téralithe® peut être adaptée quotidiennement. En cas de recours au Téralithe LP 400®, la lithiémie doit être comprise entre 0,8 et 1,2 mEq/l. Bilan préthérapeutique obligatoire et contraception obligatoire chez les femmes.

**Surveillance du traitement**

- De l'efficacité du traitement : amélioration des symptômes, stabilité thymique.
- De la fonction hépatique, de l'ammoniémie et du poids lors de l'utilisation de divalproate (le dosage du taux sanguin de divalproate est inutile car il ne reflète pas son efficacité thymorégulatrice).
- Créatininémie, dosage de la TSH et recherche d'un trouble du rythme cardiaque lors de l'utilisation du lithium.
- L'association du lithium à un antipsychotique doit conduire à une recherche accrue d'effets indésirables neurologiques.
- Recherche d'effets indésirables consécutifs à l'utilisation d'un traitement antipsychotique (voir [encadré 2](#)).



**Encadré 3****Épisode dépressif caractérisé sans caractéristiques psychotiques (état dépressif majeur dans le cadre d'un trouble bipolaire)****Quétiapine (Xéroquel LP®)**

Débuter par une dose de 50 mg/jour en 1 prise puis augmenter progressivement en une semaine (en fonction de l'efficacité clinique) à la dose de 300 mg/jour en ne dépassant pas 600 mg/jour. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau, en une prise quotidienne, en dehors des repas.

Une benzodiazépine peut être associée en cas d'agitation ou d'anxiété importante (pas de lorazépam car risque d'interactions).

**Encadré 4****Traitement prophylactique du trouble bipolaire****Principes généraux**

Le traitement prophylactique prend la suite du traitement de l'épisode aigu dès la résolution de celui-ci. Il est destiné à prévenir les épisodes thymiques, à prévenir le suicide, à diminuer l'instabilité personnelle et professionnelle et à améliorer la qualité de vie.

Le traitement prophylactique implique une mono ou une bi-thérapie. Les posologies sont plus faibles que celles qui ont été utilisées pour traiter la crise.

Le traitement médicamenteux doit être systématiquement associé à des mesures non médicamenteuses :

- éducation thérapeutique spécifique ;
- adaptation des rythmes sociaux ;
- remédiation cognitive en cas d'altération du fonctionnement cognitif (plainte et objectivation des difficultés par l'évaluation neuropsychologique) ;
- psychothérapie de soutien.

**Hygiène de vie**

- Pas de cannabis (facteur favorisant les épisodes thymiques).
- Tabac et alcool fortement déconseillés (aide au sevrage).
- Activité physique régulière.
- Alimentation équilibrée (limitation des aliments riches en graisses ; grignotages et boissons sucrées à bannir).
- Rythme de vie – dont sommeil – régulier (pas de sieste et heure fixe de lever).

### Avant la prescription

- Rechercher des contre-indications, en particulier un syndrome du QT long congénital grâce à un ECG avec mesure du QTc.
- Rechercher un terrain à risque, en particulier une obésité, une dyslipidémie et un diabète (pouvant favoriser un syndrome métabolique) en mesurant le poids, le périmètre abdominal, les taux sanguins de lipides et la glycémie.
- Prévenir les associations médicamenteuses déconseillées, en recherchant en particulier la prise d'autres substances qui allongent le QT.
- Rechercher la prise de substances pouvant être à l'origine d'interactions médicamenteuses, en particulier les antiparkinsoniens dopaminergiques, le lithium, la carbamazépine, les benzodiazépines, l'alcool, le jus de pamplemousse et tous les déprimeurs du système nerveux central.
- Rechercher la prise d'autres médicaments susceptibles de détériorer la cognition (anticholinergiques et benzodiazépines en particulier) ou d'agir sur la voie nigro-striée (dont les anti-émétiques apparentés aux antipsychotiques).
- S'il ne s'agit pas d'une première prescription, établir la liste des psychotropes (thymorégulateurs et antipsychotiques) utilisés antérieurement, en s'enquérant de leur efficacité et de leur tolérance.

### Exemples de prescription

Chez des patients ayant déjà répondu favorablement au traitement antipsychotique lors d'un épisode thymique, celui-ci peut être poursuivi pour la prévention des récurrences en tenant compte des risques potentiels liés à un usage prolongé (neurologiques et métaboliques en particulier). En pratique il est préférable d'avoir recours en première intention au lithium ou divalproate de sodium.

#### *Aripiprazole (Abilify® oral ou orodispersible ou injectable par voie intramusculaire)*

Débuter par une dose de 5 à 15 mg/jour en 1 prise et augmenter si besoin (en fonction de l'efficacité clinique) à 30 mg/jour.

ou

#### *Olanzapine (Zyprexa®, Zyprexa Velotab® orodispersible)*

Débuter par une dose de 5 à 10 mg/jour en 1 prise qui peut être augmentée si besoin (en fonction de l'efficacité clinique) à 15 mg/jour.

ou

#### *Quétiapine (Xéroquel LP®)*

Débuter par une dose de 50 mg/jour en 1 prise puis augmenter progressivement en une semaine (en fonction de l'efficacité clinique) à la dose de 300 mg, en ne dépassant pas 600 mg/jour. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau, en une prise quotidienne, en dehors des repas.

**Surveillance du traitement**

- Surveillance de l'efficacité du traitement : amélioration des symptômes, stabilité thymique.
- Recherche d'effets indésirables neurologiques : akathisie, rigidité extrapyramidale, dyskinésies... (plus fréquemment observés chez les patients bipolaires que dans la schizophrénie).
- Syndrome malin : en cas de fièvre inexpliquée, le traitement antipsychotique doit être immédiatement interrompu ; un dosage des CPK est effectué au moindre doute.
- Recherche d'effets indésirables métaboliques : prise de poids, diabète, dyslipidémie (changer d'antipsychotiques si l'IMC augmente de plus d'1 unité), plus fréquemment observés chez les patients bipolaires que dans la schizophrénie
- Recherche d'effets indésirables endocriniens : hyperprolactinémie, SIADH.

**Traitement non-pharmacologique**

- Éducation thérapeutique : amélioration de la connaissance de la maladie, des facteurs de rechute, des signes annonciateurs de rechute, des troubles associés et des traitements.
- Thérapie cognitivo-comportementale : modification des schémas négatifs favorisant les rechutes.
- Amélioration de l'hygiène de vie, adaptation des rythmes sociaux voire chronothérapie pour agir sur l'avance de phase et les réveils précoces, sources de rechute.
- Consultation en hypnologie face à des troubles du sommeil résistants.
- Remédiation cognitive : amélioration du fonctionnement neurocognitif et/ou de la cognition sociale, lorsque des troubles associés le justifient.

## Les antipsychotiques en dehors du traitement de la schizophrénie et du trouble bipolaire

**Encadré 5****Agressivité associée à une démence de type Alzheimer**

**Rispéridone (Risperdal®, Risperdal Oro® et génériques)**

Débuter à 0,25 mg/jour et augmenter très progressivement sans dépasser 2 mg/jour. Ne pas utiliser pendant plus de 6 semaines. Tenir compte des risques liés à l'utilisation des antipsychotiques, dont celui d'accident vasculaire cérébral.

**Encadré 6****Agitation du sujet âgé : recommandations de bonne pratique, Haute Autorité de Santé, mai 2009**

Face à un tableau confusionnel aigu chez la personne âgée, en plus de l'examen clinique habituel, il est recommandé de rechercher tous les facteurs déclenchants de la confusion (médicaments) et plus spécifiquement chez la personne âgée, d'éliminer en premier lieu un globe vésical, un fécalome ou une cause de douleur même non verbalisée dans ce contexte. Le bilan initial recommandé en urgence et de façon systématique, est destiné à éliminer les causes les plus fréquentes de confusion qui, dans la majorité des cas, pourront être traitées sans nécessiter une sédation. Il comprendra : ionogramme sanguin, urée, protides totaux, créatininémie avec calcul de la clairance de la créatinine, calcémie, glycémie capillaire, hémogramme, CRP, bandelette urinaire (leucocytes, nitrites), saturation O<sub>2</sub>, ECG. La tomodensitométrie cérébrale ne doit pas être pratiquée de façon systématique.

Les personnes âgées qui présentent une confusion ont fréquemment des troubles cognitifs préexistants. En présence de ces troubles, la prescription d'antipsychotiques risque d'entraîner plus fréquemment la survenue de certains effets indésirables (hypotension, chute, syndrome extrapyramidal, troubles de la déglutition, troubles de la marche, etc.) et d'aggraver, voire de révéler, une pathologie démentielle sous-jacente jusque-là inconnue. Dans le cas d'une maladie à corps de Lewy, une administration d'antipsychotiques, même à faible dose, peut avoir des conséquences graves (sédation excessive, voire coma).

En cas d'agitation associée ou non à une confusion et si la prise en charge non médicamenteuse est insuffisante, un traitement pharmacologique de courte durée (24 à 48 heures) peut être indiqué (symptômes comportementaux sévères (agitation importante) ou émotionnels (anxiété sévère), provoquant chez le patient une souffrance significative ; symptômes mettant en danger le patient ou autrui ; symptômes empêchant des traitements ou des examens indispensables à la prise en charge). La contention mécanique ne doit être envisagée qu'en cas d'échec des autres modalités de prise en charge et doit rester exceptionnelle.

Le choix de la classe thérapeutique est orienté en fonction des symptômes de confusion qui nécessitent une intervention médicamenteuse. Il est recommandé d'utiliser en cas d'agitation sévère avec une anxiété prédominante : une benzodiazépine ayant un pic d'action rapide et une demi-vie courte ; en cas d'agitation sévère avec des troubles productifs (hallucinations, délire), un antipsychotique le plus adapté au profil du patient.

En cas de délire productif (hallucinations) ou d'antécédents psychiatriques connus ou d'échec des benzodiazépines, on pourra utiliser 0,25 mg de risipéridone per os ou 50 mg de tiapride intramusculaire, il est recommandé de

commencer systématiquement par une dose plus faible que chez l'adulte ( $\frac{1}{4}$  à  $\frac{1}{2}$  dose) et d'éviter autant que possible la forme injectable qui est moins bien tolérée en particulier au plan cardiovasculaire. On privilégiera donc les formes buvables et orodispersibles. L'hydroxyzine (Atarax®), la cyamémazine (Tercian®) et l'halopéridol (Haldol®) ne sont plus recommandés. Un EEG sera effectué dès que possible.

### **Surveillance du traitement**

En cas de traitement par un antipsychotique, les effets indésirables du traitement doivent être surveillés avec attention (voir [encadré 2](#)), en particulier : globe vésical ou constipation à rechercher quotidiennement ; somnolence ; hypotension orthostatique ; chutes ; glycémie chez les patients diabétiques en cas de prescription d'un ASG ; anomalies à l'ECG.

## **Encadré 7**

### **Agitation dans l'alcoolisme**

#### **Ivresse**

L'ivresse simple ne nécessite généralement que le repos au calme et une hydratation. La prescription de médicaments psychotropes doit rester exceptionnelle, compte tenu des interactions négatives entre l'alcool et tous les psychotropes.

Les troubles du comportement liés à l'ivresse (gestes clastiques, scènes conjugales violentes, agitation dangereuse) peuvent nécessiter la prescription de sédatifs. Les ivresses pathologiques avec agitation majeure, hétéro-agressivité, idées délirantes de persécution ou de jalousie rendent nécessaires, du fait de la dangerosité, l'hospitalisation et la surveillance en milieu psychiatrique. L'obtention nécessaire d'une sédation incite à recourir aux antipsychotiques par voie intramusculaire (par exemple la loxapine). Une surveillance étroite de la vigilance et de la tension artérielle est indispensable.

L'efficacité du tiapride (Tiapridal® comprimés à 100 mg, Tiapridal® solution buvable, Tiapridal® solution injectable 100 mg/2 ml) a été jugée comme modérée par la Haute Autorité de Santé dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique.

#### **Sevrage**

La Société française d'alcoologie ne recommande pas l'utilisation des antipsychotiques en première intention dans le sevrage simple d'alcool.

Lors de la conférence de consensus de 1999, les benzodiazépines étaient considérées comme le traitement de première intention du sevrage alcoolique compliqué de delirium tremens. L'halopéridol était alors préconisé en association aux benzodiazépines en cas de syndrome hallucinatoire persistant dans le delirium tremens.

## Références

- Adams CEZ, Fenton MKP, Seema QurAishi, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;179:290-9.
- AFSSAPS. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. Février 2012. Disponible sur <http://ansm.sante.fr>.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:553-64.
- Demily C. Schizophrénie. In: Vital-Durand D, éditeur. Ordonnances. Paris: Maloine; 2014.
- Dixon L, Perkins D, Calmes C. Guidelines watch (September 2009): practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association. 2010; <http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28&sectionid=1682213>.
- Foster K, Meltezer H, Gill B. With a psychotic disorder living in the community? OPCS Surveys of Psychiatric Morbidity in Great Britain, Report 8. London: HMSO; 1996.
- Gaebel W, Jänner M, Frommann N, Pietzcker A, Köpcke W, Linden M, *et al*. First vs multiple episode schizophrenia; two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. *Schizophr Res* 2002;53:145-9.
- Hansan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz W, *et al*. Guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2013;14:2-44.
- Hogarty GE, Goldberg S, Schooler NR, Ulrich RF. Drug and psychotherapy in the after-care of schizophrenic patient II. Two-year relapse rate. *Arch Gen Psychiatry* 1974;31(5):603-8.
- Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, *et al*. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382(9896):951-62.
- 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* 2004;161:1-56.
- Lehman FA, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon KB, Goldberg R, *et al*. The schizophrenia patient outcomes research team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull.* 2004;30(2):193-216.
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, Issue 5. Art. CD008016. DOI :10.1002/14651858.CD008016.pub2.
- Manchanda R, Chue P, Malla A, Tibbo P, Roy MA, Williams R, *et al*. Long-acting injectable antipsychotics: evidence of effectiveness and use. *Can J Psychiatry* 2013;58:5S-13S.
- Marder SR, Van Putten T, Mintz J, Lebell M, McKenzie J, May PR. Low-and conventional-dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate. Two-year outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44(56):518-21.
- Milner KK, Valenstein M. A comparison of guidelines for the treatment of schizophrenia. *Psychiatric Services* 2002;53:888-90.

- Rummel-Kluge C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006, Issue 3. Art. CD005581. DOI :10.1002/14651858.CD005581.pub2.
- Thibaut F. Psychoses. In: Guide du bon usage du médicament. Sous la direction de G Bouvenot G et Ch Caulin. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2003. 962-983.
- Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2011;37(1):21-2.

# Index des notions

## A

- Abolition du réflexe nasopalpebral, 105
- Absorption digestive, 167
- Accidents vasculaires cérébraux, 89, 115
  - Risque, 114
  - Taux, 114
- Acide homovanillique, 31
- Acidocétose, 129
- Acné, 149
- Action désinhibitrice, 7
- Activité dopaminergique préfrontale, 32
- Adénylate-cyclase, 29
- Adipocytes, 119, 121
- Adipocytokine, 127
- Adiponectine, 127
- Adrenocorticotropie hormone* (ACTH), 132
- Agitation, 89
- Agonistes
  - dopaminergiques, 31, 93, 106
  - – post-synaptiques D2, 31
  - GABAergiques, 112
- Agouti-related peptide (AgRP), 119
- Agranulocytose, 93, 147
- Aire
  - préoptique (POA), 119
  - tegmentale ventrale, 27, 30, 120
- Akathisie, 27, 101, 106
  - d'expression psychique, 107
- Akinésie, 80, 105
- Aldostérone, 31
- Allongement de l'espace QT, 144
- Alogie, 75
- Alopécie, 149
- Aménorrhée, 133, 134
  - galactorrhée, 28
- American
  - Diabetes Association, 126
  - Psychiatric Association, 165, 166
- American Psychiatric Association, 115, 176
- AMM, 4
- Amnésie antérograde, 39
- AMP cyclique, 29
- Amygdale, 29, 120
- Anaïs, 126
- Anhédonie, 75
- Anorexie mentale, 121
- ANSM, 125, 130, 132
- Antagoniste
  - $\alpha 1$ , 126
  - $\alpha 2$ , 126
  - D3, 118
- Anticholinergiques, 105, 106, 108, 112
- Anticorps antiphospholipides, 115
- Antidépresseurs, 90, 136
  - tricycliques, 85, 144
- Antihistaminiques H1, 105
- Antipsychotiques
  - bipolaires, 14, 25
  - de première génération, 4, 9, 17, 58–60, 62, 73, 80, 134
  - de seconde génération, 4, 9, 22, 57, 60, 62, 73, 75, 76, 85, 90, 101, 134, 137, 163
  - incisifs, 13, 137
  - monopolaires, 14
  - sédatifs, 13
- Antiviraux, 144
- Anxiété, 76, 107
- Apathie, 137
- Apoptose, 134, 147
- Apprentissage, 137, 138
- Arythmie, 115
- Association
  - ISRS-TCC, 93
  - lamotrigine-clozapine, 74
- Asthénie, 137
- Asthme, 107
- Attention, 137
- Augmentation
  - de l'appétit, 39
  - des apports caloriques, 116
- Autorécepteurs
  - dopaminergiques présynaptiques, 30
- Autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn), 4



## B

### Baisse

- de la tension artérielle, 39
- de la vigilance, 39
- de libido, 134
- Barrière hémato-encéphalique, 133
- Bêtabloquants, 129
- Biodisponibilité, 43, 46
- Bithérapie, 86
- Blépharospasme, 104
- Body Mass Index* (BMI), 116
- Bouche sèche, 148
- Bouffée délirante aiguë, 82
- Broussolle et Dubor, 13
- Broussolle Paul, 14
- Bulbe
- olfactif, 29
- ventrolateral, 119

## C

### Canadian

- Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 71
- Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA), 103
- Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), 86

### Cannabis, 167

### Carlsson, 26, 105

### Cataracte, 150

### Cellules

- galactophores, 29
- lactotrope, 133

### Céphalées, 114, 136

### Cholestérolémie, 132

### Chorée de Huntington, 109

### Circuit de la récompense, 120

### Classes d'antipsychotiques, 17

### Classification

- de Bobon, 74
- de Delay et Deniker, 14, 74
- de Deniker et Ginestet, 14
- de Petit et Colonna, 14

### Clozapinémie, 128

### *Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript* (CART), 118

### Cochrane, 89, 91

### Cocktails lytiques, 7

### Coma, 136

### Complexe vagal dorsal (CVD), 116, 120, 121

### Comportement autistique, 75

### Compromis efficacité/effets indésirables, 59

### Concentrations plasmatiques, 40

### Conférence de consensus, 194

### Conjonctivites, 151

### Constipation, 39, 140

### Contraception orale, 134

### Corps cellulaires dopaminergiques, 30

### Cortex

#### – frontal, 29

#### – préfrontal, 30, 34

#### – – dorsolatéral, 34

#### – prémoteur, 30

### Créatine phosphokinase (CPK), 142

### Crise

#### – convulsive, 113, 136

#### – d'épilepsie, 113

#### – oculocéphalogyre, 104

#### – stémétillienne, 15

#### – thyrotoxicque, 136

### Critères de Carpenter, 78

### Cure neuroleptique, 7

### CUTLASS, 60

### CYP450-2D6, 48

### Cytochrome P450, 167

#### – 1A2, 48

### Cytolyse hépatique, 148

## D

### Découragement, 137

### *Defined Daily Doses* (DDD), 16

### Degré de liaison, 51

### Délai d'apparition du pic plasmatique, 43

### Delay et Deniker, 14

### Délire, 27, 75, 76

### Delirium tremens, 194

### Démence

#### – à corps de Lewy, 89

#### – de type Alzheimer, 109

#### – vasculaire, 115

### Demi-vie, 47

### Déplétion en acétylcholine, 34

### Dépression, 76, 85

#### – bipolaire, 86

#### – post-psychotique, 136

#### – respiratoire, 149

### Déséquilibre rédox, 33

### Diabète, 126–129, 130

#### – non insulino-dépendant, 116

Difficultés érectiles, 135  
 Diminution  
 – de l'activité physique, 116  
 – du métabolisme de base, 116  
 Diurétiques thiazidiques, 129  
 Dosage  
 – par radiorécepteurs, 51  
 – plasmatique des antipsychotiques, 51  
 – sanguin des antipsychotiques, 51  
*Drug Induced Mouvement Disorders*  
 (DMID), 103  
 Dyskinésies, 30, 149  
 – aiguës, 27, 101, 104  
 – orales spontanées, 109  
 – tardives, 101, 108, 109, 111, 112, 139  
 Dyslipidémie, 132  
 Dysphagie, 108, 136  
 Dyspnée, 108  
 Dystonies, 149  
 – tardives, 112

## E

ECG, 143, 146  
 Échelle  
 – AIMS, 110  
 – BPRS, 76, 83  
 – MADRS, 77, 85  
 – Mania Scale, 83  
 – PANSS, 76, 79  
 – SANS, 75, 76, 78  
 – YMRS, 83–85  
 Eczéma, 149  
 Effet(s)  
 – anti-autistique, 15  
 – anticholinergiques, 39, 139  
 – antidéficitaire, 30  
 – antihistaminiques, 39  
 – atropiniques, 39  
 – bipolaire, 77  
 – de premier passage hépatique, 43  
 – désinhibiteur, 14, 58  
 – excitomoteur, 13  
 – extrapyramidaux  
 – – précoces, 101, 103  
 – – tardifs, 101  
 – incisif, 58  
 – indésirables, 33, 101  
 – – extrapyramidaux, 33  
 – – neurologiques, 101  
 – secondaires sexuels, 39  
 – sédatif, 57

Efficacité, 163  
 – antidépressive, 74  
 Électroconvulsivothérapie (ECT), 171  
 Enfants prépubères, 135  
 Épilepsie, 114  
 Équivalent-chlorpromazine, 16  
 Éruption  
 – cutanée, 149  
 – eczématiforme, 149  
 – maculeuse, 149  
 Érythème, 149  
 Essai multicentrique, 84  
 Étoile de Liège, 14  
 Étude  
 – CATIE, 63, 73, 110, 130, 138  
 – CUTLASS, 73  
 – EMBLEM, 86  
 – EUFEST, 60, 131  
 – PANSS, 33  
 Euphorie, 139  
 Expression de l'ARNm, 118  
 Ey Henri, 8

## F

Facteur de transcription adipogénique, 121  
 FDA, 153  
 Femme enceinte, 153  
 Fibrillation  
 – auriculaire, 115  
 – ventriculaire, 143  
 Fièvre, 136  
*Follicle stimulating hormone* (FSH), 28, 132, 133  
 Fonctions  
 – cognitives, 81  
 – exécutives, 137  
 Forme  
 – orale, 52  
 – retard, 52

## G

Galactorrhée, 133, 134  
 Ghréline  
 – acylée, 121, 127  
 Glaucome aigu, 151  
 Globules blancs, 148  
 Glucocorticoïdes, 129  
 Glucuronidation directe, 51  
 Glutathion, 33, 147  
 Glycémie, 121, 127  
 Glycine, 33

*Growth hormone* (GH), 132

Gynécomastie, 134

Gyrus

– denté, 30

– dentelé, 34

## H

Hallucinations, 27, 75

Handicap socioprofessionnel, 137

HAS, 89–91, 194

Hémoglobine glycosylée, 129

Hippocampe, 30, 34, 120

Homéostasie énergétique, 116, 119, 120

Hormone

– anorexigène, 119

– antidiurétique (ADH), 132

– de croissance, 132

– folliculo, 133

– folliculo-stimulante, 28

– gonadotrope, 135

– lutéinisante, 28, 133

– tyrotrope ou thyroestimulante, 132

Hospitalisation prolongée, 76

Hostilité, 75

Hypercholestérolémie, 85, 130

Hyperglycémie, 129

Hyperinsulinisme, 129

Hyperleptinémie, 115, 118

Hyperlipidémie, 116, 130

Hyperphagie, 119

Hyperpigmentation, 132, 149

Hyperpnée, 142

Hyperprolactinémie, 28, 90, 133, 134

Hypersalivation, 140

Hypertension artérielle, 115

Hypertonie, 106

– plastique, 105

Hypertriglycéridémie, 130

Hypocalcémie, 144

Hypogonadisme, 134

Hypokaliémie, 144

Hypomagnésémie, 144

Hyponatrémie, 136

Hypospadias, 154

Hypotension orthostatique, 93, 115, 140

Hypothalamus, 30, 116

– ventromédian (HVM), 118, 119

Hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, 3, 25

Hypothyroïdie, 136

## I

Idées de suicide, 107

IgM, 147

Indice de masse corporelle (IMC), 116, 119, 128

Infertilité, 134

Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), 87

Insuffisance cardiaque, 107

Insuline, 127

Insulinémie, 128

Insulinorésistance, 128

Interleukine 6 (IL-6), 127

International Society for Bipolar Disorders (ISBD), 86

Interneurones

– cholinergiques, 103

– GABAergiques, 33, 34

– et glutamatergiques, 34

Intervalle QT, 143

Intolérance au glucose, 130

Iso-enzymes du CYP450, 48

Isoformes D2L, 30

ISRS, 85

Ivresse, 194

## J

Janssen Paul, 14

Jeûne, 120

Jus de pamplemousse, 48

## L

Laborit Henri, 3

Lait maternel, 154

Lambert et Revol, 13

Laxatifs osmotiques, 140

Leucocytose, 147

Libération d'histamine, 119

Licheniforme, 149

Lipogénèse, 119

Lipolyse, 119

Liposolubilité, 43

Lipothymie, 141

Lôo Henri, 14

*Luteinizing hormone* (LH), 28, 132, 133

## M

Maladie

– d'Alzheimer, 89

– de Parkinson, 93, 105, 176

- de Raynaud, 107
- de Wilson, 109
- Malformations
  - fœtales, 153
  - néonatales, 154
- Malnutrition, 150
- Manie, 82, 85
- Mécanismes
  - de la prise de poids, 116
  - de récompense, 30
- Mélancolie délirante, 85
- Mélanocortine, 119, 121
- Melanocyte-stimulating hormone (MSH)*, 119, 132
- Mémoire, 137
- Méta-analyse, 61, 71, 75, 79, 84, 85, 93, 106, 123, 124, 131, 138, 144, 177
- Métabolisme
  - des antipsychotiques, 48
  - glucidique, 129
  - osseux, 28
- Métabolites, 47
- de la dopamine, 31
- Monothérapie, 86
- Mort subite, 143
- Mouvements
  - anormaux liés aux antipsychotiques (MALA), 103
  - choréo-athétosiques, 108
- Movement Disorder Society, 93
- Mucilages, 140
- Mydriase, 139

## N

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 73, 74
- National Institute of Mental Health (NIMH), 63
- Nausées, 148
- Neuroleptiques atypiques, 9
- Neuropeptide Y (NPY), 116, 119
- Neutropénie, 147
- NFS, 148
- Noyau
  - accumbens, 29, 30, 34
  - accumbens (Nac), 120
  - arqué, 120
  - arqué (ARC), 118, 119
  - caudé, 29
  - du raphe pallidus, 119

- du tractus solitaire (NTS), 118, 119
- gris central, 138
- paraventriculaire (NPV), 118, 119
- réticulé thalamique, 34
- Numération de la formule sanguine, 148

## O

- Obésité, 115
  - sévère, 118
- Observance médicamenteuse, 167
- Œdème, 149
- Œstradiol, 28
- Œstrogènes, 28
- Oligoménorrhée, 134
- Onde P50, 34
- Oxydation, 51

## P

- Pallidotomie, 112
- Pancréas, 128
- Paraffine, 140
- Patients déficitaires, 78
- Peptide anorexigène, 118
- Peptide orexigène, 121
- Performances
  - cognitives, 29, 138
  - motrices, 138
  - – fines, 138
- Petit et Colonna, 14
- Phase d'entretien, 168
- Photo-onycholyse, 150
- Photosensibilisation, 149
- Photosensibilité, 150
- Pigmentation excessive, 149
- Placebo, 59, 64, 79, 85
- Poids de naissance, 153
- Polydipsie, 136
- Polymorphisme génétique, 48
- Polynucléaires neutrophiles, 148
- Polypeptide Y (PPY), 116
- PPAR $\gamma$ , 121
- Prématurité, 153
- Premier épisode psychotique, 167
- Prise de poids, 39, 85, 90, 115, 118–121, 125
- Prolactine, 31, 134
- pro-opiomélanocortine (POMC), 119, 121
- Propriétés anticholinergiques, 104
- Protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), 118, 119

Protrusion de la langue, 104  
 Prurit  
 – simple, 149  
 Pseudo-obstruction colique aiguë, 140  
 Psoriasis, 149  
 Psychose  
 – d'hypersensibilité, 137  
 – hallucinatoire chronique, 82  
 Putamen, 29

## Q

QT, 144  
 QTc, 144, 146  
 Quinolones, 144

## R

*Rabbit syndrome*, 112  
 Radioligand, 51  
 Rapport bénéfice/risque, 101  
 Ratio androgènes/oestrogènes, 134  
 Réactions  
 – cutanées allergiques, 149  
 – exanthémateuses, 149  
 Recapture du glucose, 116  
 Récepteurs  
 – 5-HT<sub>2</sub> à la sérotonine, 31  
 – 5-HT<sub>2A</sub>, 27  
 – à l'acétylcholine, 38, 81  
 – adrénergiques, 121  
 – alpha 7, 34  
 – cannabinoïdes, 120  
 – CB1, 120  
 – D1, 29  
 – D2, 25, 27, 29  
 – D2S, 30  
 – D5, 29  
 – glutamatergiques de type NMDA, 32  
 – H1, 118  
 – histaminergiques H1, 39  
 – histaminiques H1, 118  
 – muscariniques, 38, 39, 121  
 – nicotiques, 34  
 Recommandations, 165, 167, 177  
 Réduction de la dépense énergétique, 118  
 Renforcement, 30  
 Rénine, 31  
 Résorption gastro-intestinale, 43  
 Restriction calorique, 120  
 Rétention  
 – biliaire, 148  
 – urinaire, 39

Rétine, 31  
 Rétinites pigmentaires, 150  
 Rétinopathie, 150  
 Revue Cochrane, 72  
 Rigidité, 136  
 Risque  
 – épileptogène, 113  
 – foetal, 152  
 – lipidogène, 132  
 – ostéoporotique, 134  
 – thrombo-embolique, 115  
*rostral raphe pallidus nucleus* [rRPa]). Voir  
 Noyau du raphe pallidus  
 Roue dentée, 105

## S

Schizophrenia Patient Outcomes Research  
 Team (PORT), 74  
 Schizophrénie, 57, 64, 137  
 – résistante, 72  
 Sécheresse cutanée, 149  
 Sécheresse de la bouche, 39, 139, 140  
 Sédation, 39, 90, 93, 115, 141  
 Sensibilisation, 108  
 Seuil épileptogène, 83, 112  
 Sevrage alcoolique, 194  
 Société française d'alcoologie, 194  
 Sous-unité alpha 7 nicotinique, 34  
 Stimulation cérébrale profonde, 112  
 Striatum, 29, 30  
 Substance noire, 29, 30  
 Sueurs, 136  
 Symptomatologie négative secondaire, 77  
 Symptômes, 58, 80  
 – confusionnels, 139  
 – déficitaires, 76  
 – extrapyramidaux, 27, 40  
 – négatifs, 77  
 – – primaires, 58, 76, 80  
 – – secondaires, 58, 76, 80  
 – obsessionnels-compulsifs, 137  
 Syndrome  
 – confusionnel, 136  
 – d'hypersensibilité, 152  
 – d'Ogilvie, 140  
 – de Gilles de la Tourette, 57, 92  
 – de sécrétion inappropriée d'hormone  
 antidiurétique (SIADH), 136  
 – de sevrage neurovégétatif, 152  
 – extrapyramidal, 105  
 – malin des neuroleptiques (SMN), 141, 142

- malin des neuroleptiques, 136
- orofacial, 108
- parkinsonien, 27, 101, 105
- schizophréniforme, 82
- Système
  - de coagulation, 115
  - extrapyramidal, 101

## T

- Tabac, 135
- Tabagisme, 33
- Tachycardie, 139, 142
- Tasikinésie, 107
- Taux
  - d’occupation des récepteurs D2, 40, 103
  - de rechutes, 111
  - de réhospitalisation, 62
- Techniques chromatographiques, 51
- Tension interne, 137
- Tératogène, 153
- Tératogénicité, 152
- Testostérone, 28, 134
- Thérapies cognitivocomportementales (TCC), 93
- Thermogénèse, 116, 119
- Thermorégulation, 119
- Thrombocytopénie, 147
- Thymorégulateurs, 83
- Thyroid stimulating hormone* (TSH), 132, 136
- Tissu adipeux blanc, 119
- Torsades de pointe, 143, 144
- Tour de taille, 132
- Toxicité hépatique, 148
- Traitement par intermittence, 111
- Transmission dopaminergique, 30
- Treatment Recommendations for the Use of Antipsychotics for Aggressive Youth* (TRAAY), 91
- Tremblements, 105, 106
- Trismus, 104
- Tronc cérébral, 120

- Troubles, 81
  - attentionnels, 139
  - bipolaires, 64, 82
  - cognitifs
    - – iatrogènes, 81
    - – primaires, 81
  - comportementaux, 89
  - de l’accommodation, 39
  - de l’attention, 39, 75
  - de l’érection ou de l’éjaculation, 39
  - de la conduction, 107
  - de la vigilance, 136
  - délirants, 57, 82
  - envahissants du développement (TED), 91
  - mnésiques, 139
  - obsessionnels compulsifs (TOC), 93
  - schizo-affectifs, 176
- Tubercule olfactif, 30
- Tumor necrosis factor* (TNF)  $\alpha$ , 127
- Turn-over* dopaminergique, 31

## U

- Ulcère cutané, 149
- Up-regulation, 108
- Urticaire, 149

## V

- Vertige, 141
- Vitamine E, 112
- Voie
  - dopaminergique, 26
  - mésocorticale, 27
  - mésolimbique, 26, 38
  - nigrostriée, 103
  - tubéro-infundibulaire, 28
- Vomissements, 57

## W

- World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 169, 171

## X

- Xérostomie, 148

# Index des substances actives et des médicaments

9-OH-risperidone, 51

## A

Abilify Maintena®, 22  
Adipocytokine, 127  
Adiponectine, 127  
Aequasyl®, 140  
Akinéton retard®, 105  
Aminobenzamides, 22  
Amisulpride, 21, 29–32, 61, 63, 64, 71, 73, 75, 76, 77, 79, 90, 123, 134  
Amphétamine, 27  
Aripiprazole, 48, 63, 64, 71, 73, 75, 78, 79, 84, 85, 87, 90, 92, 123, 134, 149  
Artane®, 105  
Artisial®, 140  
Asénapine, 4, 39, 46, 51, 64, 71, 73, 84, 85, 87, 123, 131, 134

## B

Baclofène, 112  
Benzamides, 17, 31, 46, 48  
Benzisoxazoles, 22, 46, 51  
Benzodiazépines, 81, 107, 194  
Benzothiazoles, 22  
Bipéridène, 105  
Bitopertin, 33  
Butyrophénones, 17, 43, 104, 130, 135

## C

Carbamazépine, 48  
Chlorpromazine, 3, 7, 32, 39, 40, 47, 59, 75, 113, 123, 126, 127, 137, 148, 150  
Citalopram, 144  
Clonazépam, 107  
Clopixol AP®, 22  
Clozapine, 34, 38, 40, 48, 61, 63, 64, 71–73, 77–79, 83, 85, 93, 101, 104, 112, 118, 121, 128–130, 134, 139, 144, 146, 147, 153, 154, 168  
Cocaïne, 27  
Cyamémazine, 91  
Cyproheptadine, 108

## D

Décanoate de clopenthixol, 75  
Dibenzodiazépines, 22, 46, 48, 131  
Diphénylbutylpipéridines, 21, 76  
Divalproate, 87  
– de sodium, 83, 85  
Dropéridol, 21, 38  
Duphalac®, 140

## E

Énanthate  
– de fluphénazine, 22  
– de perphénazine, 22

## F

Fluanxol LP®, 22  
Fluoroquinolones, 51  
Fluoxétine, 48, 144  
Flupentixol, 61, 143  
– décanoate, 22  
Fluphénazine, 38, 52, 73, 76, 77, 143, 151  
– décanoate, 22  
Fluvoxamine, 51

## H

Haldol®, 91  
– décanoas®, 22  
Halopéridol, 8, 21, 28, 38, 40, 47, 48, 57, 59, 61, 64, 71, 72, 75, 77, 78, 79, 81, 83–85, 87, 91, 92, 93, 104, 122, 123, 137  
– décanoate, 22  
Histamine, 119  
Hydroxyhalopéridol, 48

## I

IL-6, 127  
Iloperidone, 48, 51, 65, 71, 73, 131, 134, 151  
Imidazolinediones, 22  
Importal®, 140  
Insuline, 121, 127  
Interleukine 6, 127

## L

Lamotrigine, 85–87  
 Lansoyl®, 140  
 Latuda®, 4  
 L-dopa, 93  
 Lepticur®, 105  
 Leptine, 119, 120, 127  
 Lévomépromazine, 39, 91  
 Lithium, 83, 85, 87, 144  
 Loxapine, 34, 38, 143  
 Lurasidone, 4, 39, 51, 71, 73, 86, 87, 123, 131, 134

## M

Mélanocortine, 119  
 Métoprolole, 21  
 Modécate®, 22  
 Moditen AP®, 22  
 MSH, 132

## N

N-acétylcystéine, 33  
 Normacol®, 140  
 Nozinan®, 91

## O

Olanzapine, 38, 40, 47, 48, 61, 63, 64, 71–73, 75, 77, 79, 81, 83, 87, 89, 90, 93, 101, 104, 122, 129, 134, 139, 144, 147, 151

## P

Palipéridone, 51, 71, 73, 83, 86, 123, 131, 134  
 Parkinane retard®, 105  
 Paroxétine, 48, 85, 87  
 Pastilles de SST®, 140  
 Penfluridol, 21, 76, 143  
 Périactine®, 108  
 Perphénazine, 61, 63, 77, 143, 151  
 Phénobarbital, 48, 59  
 Phénothiazines, 7, 17, 43, 48, 76, 135, 147, 150  
 – aliphatiques, 20, 39  
 – pipérazinées, 104  
 Phénytoïne, 48  
 Pimozide, 21, 25, 38, 47, 76, 92  
 Pipampérone, 32, 143  
 Piportil L4®, 22

Pipotiazine, 76, 143  
 – palmitique, 22  
 Pimpéran®, 21  
 Progabide, 112  
 Propériciazine, 143  
 Propranolol, 107  
 Protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), 118

## Q

Quétiapine, 38, 48, 61, 63, 64, 71, 73, 75, 78, 79, 84, 85, 89–91, 93, 101, 123, 129, 134, 136, 151, 154  
 Quinolinones, 22

## R

Réserpine, 7  
 Risperdal Consta®, 23  
 Rispéridone, 29, 38, 40, 47, 51, 61, 63, 64, 71–73, 75, 77, 79, 83, 85, 89, 93, 115, 122, 123, 134, 135, 144  
 – à action prolongée, 22  
 Rivotril®, 107

## S

Sertindole, 61, 64, 75, 79, 123  
 Stémétal, 104  
 Sulfarlem S25®, 140  
 Sulpiride, 21, 25, 30, 31, 92, 134  
 Sultopride, 21  
 Sycrest®, 4

## T

Tercian®, 91  
 Tétabénazine, 112  
 Tétrahydro-isoxazolopyridine, 112  
 Thioridazine, 34, 135, 150  
 Thioxanthènes, 17, 46, 48  
 Tiapridal®, 92  
 Tiapride, 21, 57, 92, 194  
 Toxine botulinique, 141  
 Transaminases, 148  
 Transipeg®, 140  
 Triflupérazine, 151  
 Trihexyphénidyle, 105  
 Trilifan Retard®, 22  
 Triptans, 144  
 Tropatépine, 105

## V

Valproate, 112



**X**

Xénazine®, 112

Xeplion®, 51

**Z**

Zeldox®, 4

Ziprasidone, 4, 38, 63, 64, 65, 71, 73, 75,  
79, 84, 87, 122, 123, 134, 137, 144, 151

Zotépine, 64, 75, 79

Zuclopenthixol, 47, 61, 77

– décanoate, 22