



Comité d'évaluation des
pratiques médicales en matière
de médicaments

Réunion de consensus – 12 mai 2022

L'usage rationnel des antipsychotiques en dehors des troubles psychiatriques sévères



Rapport du jury

Texte court

Promoteur

Monsieur F. VANDENBROUCKE, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS

Membres : M. BAUVAL, G. BEUKEN, P. BOGAERTS, A. BOURDA, T. CHRISTIAENS, C. de GALOCSY, J.-L. DEMEERE, T. DE RIJDT, J. DE SMEDT, V. DE VLEESSCHAUWER, P. DIELEMAN, P. DRIELSMA, H. DUBOIS, A. DUPONT, N. ECHEMENT, S. GEURTS, L. HERRY, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, S. LUYTEN, G.-A. MAFTEI, N. MAVROUDAKIS, J. PEN, R. RADERMECKER, L. RENIER, R. RUTSAERT, A. SANTI, A. SMITS, J. STOKX, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, S. VASSEUR, G. VERPRAET, X. WITTEBOLE, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation

Président : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Experts : M. DE HERT, J.-M. MALOTEAUX

Représentants du groupe bibliographique : A. BAITAR, B. BOSIER, G. GOESAERT, N. MORTIER

Président du jury : I. LEUNCKENS

Membres CEM : PETER DIELEMAN, OLGA VAN DE VLOED, KRIS VAN HAECHT, XAVIER WITTEBOLE

Groupe bibliographique

BCFI/CBIP + Comité de lecture (H. BAEYENS (AZ Alma), G. HENRARD (ULg), B. KOENER (UCL), F. VAN DEN EEDE (UA))

(orateurs lors de la réunion de consensus : A. BAITAR, B. BOSIER, G. GOESAERT, N. MORTIER)

Experts (orateurs)

F. BOUCKAERT, E. CONSTANT, A.-M. DE COCK, J. DE FRUYT, G. HANS, A. PEETERS, J. STEYAERT, M. VAN DE CASTEELE, A. VAN GASTEL

Préparation pratique

H. BEYERS, Direction Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable : B. COLLIN, INAMI, avenue Galilée 5/01, 1210 Bruxelles

Réunion de consensus

12 mai 2022

L'usage rationnel des antipsychotiques en dehors des troubles psychiatriques sévères

Rapport du jury
Texte court

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par CBIP), les textes des experts et le rapport du jury peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be : Thèmes – Qualité des soins – Qualité des soins Médicaments - [Réunions de consensus](#)).

Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, avenue Galilée 5/01 à 1210 Bruxelles (e-mail : consensus@riziv-inami.fgov.be).

Composition du jury

Représentants des médecins

Pierre Drielsma (médecin généraliste)
Benoit Gillain (psychiatre) *Vice-président*
Lamia Guettat (neurologue)
Ivan Leunckens (médecin généraliste) *Président*
Bram Spinnewijn (médecin généraliste)
Raf Van Hoeyweghen (gériatre)

Représentants des organismes assureurs

Ilke Montag
Svetlana Sholokhova

Représentants des pharmaciens

Siska Desplenter
Magali Van Steenkiste

Représentants d'autres professionnels de la santé

Annemie Ryckx (infirmière)
Kris Van den Broeck (psychologue)

Représentants du public

Sabine Gössing-Henry

Soutien logistique durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS	1
INTRODUCTION	2
i.1. Méthodologie de la réunion de consensus.....	3
i.2. GRADE.....	4
i.3. Aperçu des spécialités.....	5
i.4. Remarques préliminaires du jury	5
CONCLUSIONS	6
1. Introduction générale aux antipsychotiques	6
1.1. <i>Quelles sont les propriétés pharmacologiques des antipsychotiques typiques (1^{re} génération) et atypiques (2^e génération) ?</i>	6
1.2. <i>Y a-t-il des différences pertinentes entre les antipsychotiques atypiques ?</i>	8
1.3. <i>Quels sont les principaux groupes d'effets indésirables ayant une pertinence clinique ?</i>	9
2. Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD)	12
2.1. <i>Efficacité : Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement des SCPD ? Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement des SCPD ?.....</i>	12
2.2. <i>Sécurité : Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement des SCPD ? Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement des SCPD ?</i>	13
2.3. <i>Y a-t-il des recommandations spécifiques sur la déprescription d'antipsychotiques dans le traitement des SCPD ?</i>	15
2.4. <i>En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel (produit, voie d'administration) dans le traitement des SCPD ?</i>	16
3. Délire et agitation	17
3.1. <i>Efficacité : Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement du délire ? Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement du délire ?</i>	17
3.2. <i>Efficacité : Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'agitation ? Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'agitation ?</i>	18
3.3. <i>Sécurité : Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement du délire ? Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement du délire ?</i>	19
3.4. <i>Sécurité : Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'agitation ? Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'agitation ?</i>	20
3.5. <i>En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel (produit, voie d'administration) dans le traitement du délire ?.....</i>	20
3.6. <i>En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel (produit, voie d'administration) dans le traitement de l'agitation ?</i>	21
4. Insomnie	22
4.1. <i>Efficacité : Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'insomnie ? Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'insomnie ?</i>	22
4.2. <i>Efficacité : Recommandations sur la durée du traitement de l'insomnie ?</i>	23
4.3. <i>Efficacité : Recommandations sur la déprescription dans le cadre du traitement de l'insomnie ?</i>	24
4.4. <i>Sécurité : Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'insomnie ? Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'insomnie ?.....</i>	24

4.5. Quelle est la place des antipsychotiques par rapport aux autres classes thérapeutiques dans le traitement médicamenteux de l'insomnie ?	25
4.6. En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel (produit, voie d'administration) pour le traitement médicamenteux de l'insomnie ?	25
5. Sécurité des enfants et des jeunes	26
5.1. Quelles sont les indications des antipsychotiques chez les enfants et les jeunes (jusqu'à 16 ans) ?	26
5.2. Y a-t-il des aspects spécifiques de sécurité chez les enfants et les jeunes (jusqu'à 16 ans) ?	27
5.3. Quel monitoring est nécessaire chez les enfants et les jeunes ?.....	27
6. Monitoring	30
6.1. Quels sont les paramètres médicaux à surveiller ? Seulement cliniques ou aussi à l'aide d'exams techniques (en laboratoire) ?	30
6.2. Quelle devrait être la fréquence de ces monitorings ?	32
6.3. Quel est le rôle des différentes professions en soins de santé dans le suivi de ces traitements avec les antipsychotiques ?.....	32
7. Y a-t-il une différence entre la prise en charge des patients à domicile et en maison de repos ?	34
7.1. Y a-t-il une différence entre la prise en charge des patients à domicile et en maison de repos : en cas de symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) ?.....	34
7.2. Y a-t-il une différence entre la prise en charge des patients à domicile et en maison de repos ? En cas de délire ?.....	35
7.3. Y a-t-il une différence entre la prise en charge des patients à domicile et en maison de repos ? En cas d'agitation ?	35
7.4. Y a-t-il une différence entre la prise en charge des patients à domicile et en maison de repos ? En cas d'insomnie ?	35
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	36

Liste des abréviations

AVC	Accident vasculaire cérébral
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
CYP	Enzyme cytochrome P450
DT	Dyskinésie tardive
EBM	Médecine Factuelle (Evidence-Based Medicine)
ECG	Electrocardiogramme
EMA	European Medicines Agency
EPS	Extrapyramidal symptoms (Symptômes extrapyramidaux)
FDA	Food and Drug Administration
FGA	First generation antipsychotic(s) (antipsychotiques de 1 ^{re} génération ou antipsychotiques typiques)
HAS	Haute Autorité de Santé
I.M.	Intramusculaire
IMC	Indice de masse corporelle
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
MCC	Médecin Coordinateur et Conseiller
mg	Milligramme (10 ⁻³ g)
MRS	Maison de repos et de soins
NPI	Inventaire neuropsychiatrique (Neuropsychiatric inventory)
QT	Intervalle QT : c'est le temps entre le début du complexe QRS et la fin de l'onde T (électrocardiogramme), qui correspond à la dé- et re-polarisation du muscle cardiaque
QTc	Corrected QT interval : est l'intervalle QT corrigé de la fréquence cardiaque
RCT	Etude clinique randomisée (Randomized Controlled Trial)
SCPD	Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (BPSD : Behavioral and psychological symptoms of dementia)
SGA	Second generation antipsychotic(s) (antipsychotiques de 2 ^e génération ou antipsychotiques atypiques)
SUCRA	Surface under the cumulative ranking curve
T1/2	Demi-vie
Tmax	Temps moyen pour que le médicament atteigne la concentration plasmatique maximale (Cmax)
USA	United States of America (États-Unis)

Introduction

Le jeudi 12 mai 2022, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel des antipsychotiques en dehors des troubles psychiatriques sévères.

La présente réunion de consensus est la 42^e de la série.

Cette réunion de consensus se limitera à l'utilisation d'antipsychotiques en dehors du traitement des maladies psychiatriques. Les applications en ce domaine sont très diverses tant en termes de problématique que d'âge des bénéficiaires (des enfants aux personnes âgées). En marge du débat sur les indications scientifiques pour ces applications, un besoin majeur d'éclaircissements existe quant aux effets indésirables éventuels à court et à long terme. Ces aspects seront dès lors abordés lors de cette réunion de consensus. Nous examinerons en outre si certaines molécules sont plus appropriées pour une application dans certaines indications ou peuvent être considérées comme plus sûres à long terme. Enfin, on approfondira la question de la surveillance de ce genre de traitement par antipsychotiques. Bien entendu, comme toujours, nous donnerons un aperçu détaillé de l'utilisation réelle des antipsychotiques dans les soins de santé en Belgique.

Comme ce fut le cas pour les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, la présente réunion de consensus porte aussi essentiellement sur les soins de première ligne, à savoir les soins par les médecins généralistes. Toutefois, vu la nature du sujet, cette réunion de consensus concerne également de nombreux médecins d'autres spécialités médicales tels que les neurologues, les psychiatres, les pédiatres, les gériatres et les MCC.

Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de cette réunion de consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que les publications les plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministre des Affaires Sociales.

Le **texte complet (long)** des conclusions, l'étude systématique de la littérature, les textes des experts et la méthodologie peuvent être consultés sur le site Internet de l'INAMI (<http://www.riziv.fgov.be/fr/publications/Pages/reunions-consensus-rapports-jury.aspx>).

Ce texte complet contient également les références de la littérature et/ou des experts.

Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, avenue Galilée 5/01, 1210 Bruxelles (e-mail : consensus@riziv-inami.fgov.be).

i.1. Méthodologie de la réunion de consensus

La [méthodologie](#) utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹) (actuellement : HAS - Haute Autorité de Santé).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographique, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographique** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medicine* (EBM). (Étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#), [résumé](#))
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 12 mai 2022. Un [texte de synthèse](#) de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographique et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

i.2. GRADE

Niveaux de preuve

GRADE A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Etudes cliniques randomisées) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

GRADE B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

GRADE C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

Niveaux de recommandation

Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

i.3. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

i.4. Remarques préliminaires du jury

Après avoir pris connaissance de l'étude de la littérature et des explications des experts, et après une discussion interne approfondie, le jury souhaite formuler quelques remarques préliminaires :

- Les guides de pratique retenus ont toutes un objectif différent, et l'étude de la littérature comprend peu de preuves. La signification clinique et la signification statistique ne coïncident généralement pas. En général, les preuves de l'effet des antipsychotiques en dehors des troubles psychiatriques sévères sont faibles. Il peut y avoir des inconvénients associés à l'utilisation de ces médicaments en dehors de l'indication autorisée (off-label).
- L'utilisation hors indication d'antipsychotiques doit donc être précédée d'une analyse approfondie du tableau clinique du patient. Outre le tableau clinique du patient, il faut également prendre en compte les attentes de l'entourage. L'entourage du patient exerce souvent une pression pour que l'on en arrive rapidement à une intervention pharmacologique. Quel concept diagnostique s'applique, que comprend le praticien par ce concept ? Et quelles causes sous-jacentes peuvent être identifiées ?

Le jury est également d'accord avec les remarques du comité de lecture :

Vue d'ensemble des guides de pratique sélectionnés

Les 12 guides de pratique clinique sélectionnés pour ce rapport de preuves sur l'usage des antipsychotiques ont tous des priorités différentes.

Le guide de pratique APA 2016 se concentre sur l'emploi des antipsychotiques pour traiter l'agitation ou la psychose chez des patients avec démence, alors que AUS 2016, NICE 2018 et IRE 2019 sont des guides de pratique plus généraux sur la démence.

SIGN 2019, NICE 2010 et NHG 2014 se concentrent sur le délire et EUR 2017, USA 2016, et WOREL 2018 sont des guides de pratique généraux dans le traitement de l'insomnie.

Canada 2018 se focalise spécifiquement sur la déprescription des antipsychotiques dans la démence et l'insomnie.

Le guide de pratique CAMESA 2011 se concentre spécifiquement sur le monitoring des antipsychotiques chez l'enfant.



Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 12 mai 2022, le jury est parvenu aux conclusions suivantes.

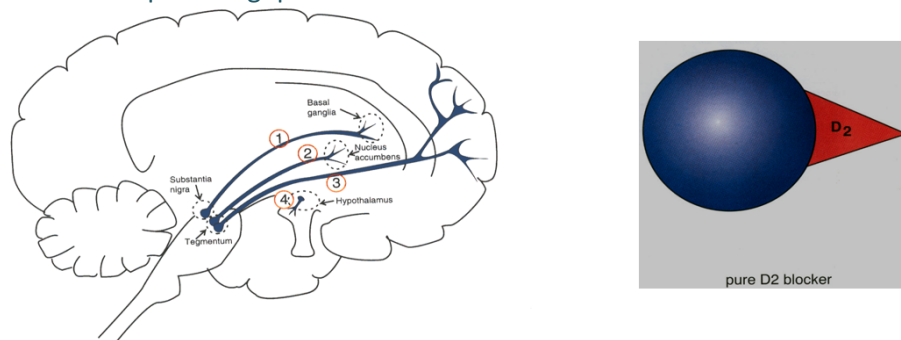
1. Introduction générale aux antipsychotiques

1.1. Quelles sont les propriétés pharmacologiques des antipsychotiques typiques (1^{re} génération) et atypiques (2^e génération) ?

Le jury retient que :

- Les antipsychotiques agissent au niveau des 4 voies dopaminergiques en bloquant les récepteurs dopaminergiques D2. Il s'agit des voies mésolimbique, nigro-striée, mésocorticale et tubéro-infundibulaire. Ils interagissent également avec d'autres neurotransmetteurs : sérotonine, acétylcholine, histamine, adrénaline, ... Ces interactions expliquent à la fois les effets cliniques recherchés et les effets indésirables.

Figure 1. Voies dopaminergiques du cerveau



1. Nigrostriatale baan ==> **blokkage van de dopaminereceptoren geeft als ongewenst effect ==> EPS**
2. Mesolimbische baan ==> **blokkage van de dopaminereceptoren ==> vermindering POS**
3. Mesocorticale baan ==> **blokkage van de dopaminereceptoren ==> vermeerdering NEG**
4. Tubero-infundibulaire baan ==> **blokkage van de dopaminereceptoren ==> vermeerdering PROL**

EPS : Symptômes extrapyramidaux

POS : symptômes positifs

NEG : symptômes négatifs

PROL : prolactine



- Les antipsychotiques se distinguent en :

1/ Antipsychotiques typiques (FGA - first generation antipsychotics) qui bloquent autant la voie mésocorticale que la voie mésolimbique. Ils ont ainsi une action plus importante sur les symptômes positifs et induisent des effets extra-pyramidaux. Les antipsychotiques typiques (FGA), de par leurs effets cliniques prépondérants, sont distingués en incisifs ou sédatifs.

2/ Antipsychotiques atypiques (SGA - second generation antipsychotics) qui agissent par blocage différentiel des voies dopaminergiques : effet D2 (blocage au niveau de la voie mésolimbique et action clinique sur les symptômes positifs) et effet 5HT2A (action antisérotoninergique qui favorise la transmission dopaminergique - donc agoniste partielle - au niveau des autres voies favorable au traitement des symptômes négatifs). Ils ont ainsi moins d'effets indésirables extra-pyramidaux.

Pour la psychose/schizophrénie, on sait qu'il y a une hyper et une hypo-activité de la dopamine dans les voies concernées. Comme cette réunion de consensus concerne des indications autres que psychiatriques sévères (schizophrénie, psychose), la pathophysiologie sous-jacente peut se manifester différemment (et les connaissances à ce sujet sont insuffisantes). Par conséquent, aussi bien les effets thérapeutiques que les effets indésirables peuvent se manifester différemment (en particulier chez les non-schizophrènes, plus d'effets extrapyramidaux, voir la littérature sur l'insomnie).

Tableau 1. Tableau récapitulatif

Voies dopaminergiques	Antipsychotiques typiques (FGA)	Antipsychotiques atypiques (SGA)
Mésolimbique	blocage des récepteurs de D2 → moins de symptômes positifs	blocage des récepteurs de D2 → moins de symptômes positifs
Mésocortical	blocage des récepteurs de D2 → plus de symptômes négatifs	blocage de 5HT2A → moins de blocage de récepteurs de D2 → moins de symptômes négatifs
Nigrostriatal	blocage des récepteurs de D2 → EPS, DT...	blocage des récepteurs de 5HT2A → moins de blocage des récepteurs de D2 → moins de EPS, DT...
Tubéro-infundibulaire	blocage des récepteurs de D2 → augmentation de la prolactine	blocage des récepteurs de 5HT2A → moins de blocage des récepteurs de D2

EPS : Symptômes extrapyramidaux

DT : Dyskinésie tardive



1.2. Y a-t-il des différences pertinentes entre les antipsychotiques atypiques ?

En ce qui concerne les antipsychotiques atypiques, il existe des différences pertinentes entre eux :

- En fonction de leur affinité pour les différents récepteurs, on distinguera les antipsychotiques atypiques en :
 - 1/ les “-ones” (rispéridone, palipéridone) et antagoniste partiel à la dopamine (aripiprazole), avec une affinité plus faible pour les récepteurs histaminergiques et muscariniques avec comme conséquences, moins de sédation et de prise de poids mais plus de risques d'apparition d'effets extra-pyramidaux.
 - 2/ les “-pines” (olanzapine, quetiapine et clozapine) qui ont une affinité antagoniste forte pour les récepteurs histaminergiques et muscariniques. Cette classe donne plus d'effet sédatif et fera prendre davantage de poids que les “-ones”.
- Les différents profils de récepteurs (pharmacodynamique) ainsi que les caractéristiques pharmacocinétiques (notamment Tmax et T1/2) sont à prendre en compte lors de l'introduction, de l'arrêt progressif et du passage d'un antipsychotique à l'autre.

Figure 2. Valeur de la constante d'affinité (Ki) relative pour le profil de liaison réceptologique de divers antipsychotiques (la Ki pour le récepteur dopaminergique D2 pour chaque molécule est fixé à 1)

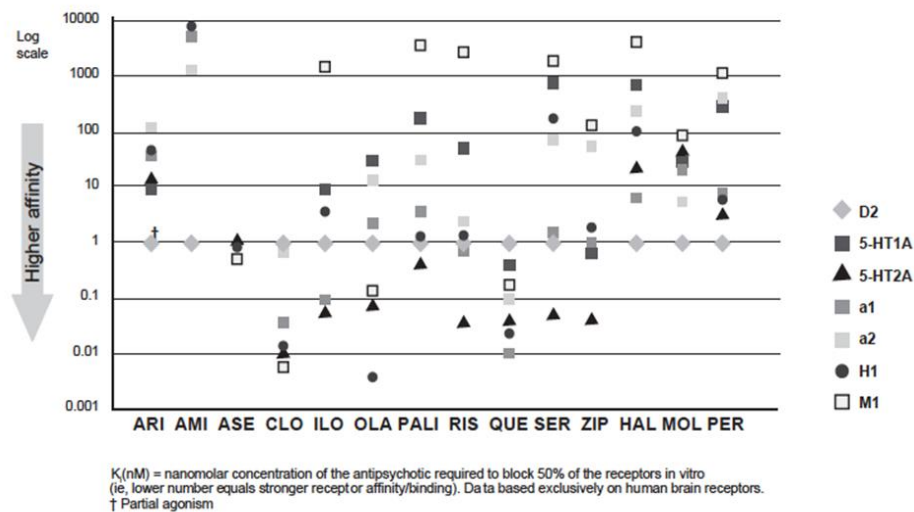


Fig. 1. Approximate *Relative* Ki Values for Relevant Receptor Binding Profiles of Selected Antipsychotics (Ki value for Dopamine D₂ receptor affinity for each drug set as 1)

**Tableau 2.** Type antipsychotique, Tmax et T1/2

	Type antipsychotique	Tmax (heure)	T ½ (heure)
Halopéridol	FGA	2-6	24
Dropéridol	FGA	1-2	2
Clotiapine	FGA	?	24-140
Rispéridone	SGA	1-2	20-30
Olanzapine	SGA	5-8	30
Quétiapine	SGA	1.5	6
Aripiprazole	SGA	3-5	75

1.3. Quels sont les principaux groupes d'effets indésirables ayant une pertinence clinique ?

Les effets indésirables découlent des mécanismes impliqués. Le jury retient comme effets indésirables ayant une pertinence clinique :

1/- en fonction du récepteur :

Effets indésirables **antidopaminergiques** (*avis d'expert*) :

- EPS (symptômes extrapyramidaux)
 - dystonie aiguë
 - akathisie
 - parkinsonisme
 - dyskinésie tardive
- syndrome neuroleptique malin
- hyperprolactinémie
- effets cognitifs



Effets indésirables **antisérotoninergiques** :

- effets indésirables sexuels
- augmentation d'appétit

Effets indésirables **anticholinergiques** :

- centraux :
 - syndrome confusionnel
 - crise d'épilepsie
 - dysfonctionnement cognitif
- périphériques :
 - cardiovasculaires : arythmie
 - oculaires : yeux secs, glaucome
 - gastro-intestinaux : constipation, iléus
 - uro-génitaux : rétention urinaire

Effets indésirables anti **histaminergiques** : prise de poids, sédation

Effets indésirables **antiadrénergiques** : troubles cardiovasculaires (hypotension orthostatique)

2/ Autres sans implication directe des neurotransmetteurs : Effets indésirables **métaboliques, cardiovasculaires, hématologiques** :

- prise de poids
- hypotension orthostatique
- l'allongement de l'intervalle QTc (la lévomépromazine, le sertindole et l'halopéridol)
- l'intervalle QTc raccourci (l'aripiprazole)
- Une leucopénie et une agranulocytose (la clozapine, exceptionnellement avec les autres antipsychotiques typiques et atypiques).

La présence d'effets indésirables varie selon l'antipsychotique et son profil de récepteur, et elle est associée à la pathologie ou à l'indication sous-jacente, ainsi qu'au profil du patient tel que l'âge, le sexe, la comorbidité et le contexte (résidence à domicile, MRS, hôpital, aidant proche, soins professionnels ; ...) et également avec la dose (cumulée) et la durée du traitement.

L'effet pharmacodynamique diffère en fonction de la dose, et il en va de même pour le type d'effets indésirables qui se manifestent.

Il y a une différence dans le temps d'apparition des effets indésirables. Certains apparaissent presque immédiatement (par exemple : les EPS) alors que d'autres n'apparaissent que plus tard (par exemple : le syndrome métabolique).

**Tableau 3.** Profils des effets indésirables de certains antipsychotiques

Adverse effects	AMI	ARI	CPZ	CLO	HAL	LUR	OLA	PAL	PER	QUE	RIS	SER	ZIP
Anticholinergic effects	0	0	++	+++	0	0	++	0	0/+	+/>++	0	0	0
Acute parkinsonism	+	+	+	0	+++	+/>++	0/+	++	++	0	++	0/+	+
Akathisia	+	++	+	+	+++	+/>++	+	+	++	+	+	+	+/>++
Tardive dyskinesia	0/+	0/+	++	0	++	0/+	0/+	0/+	++	0/+	0/+	0/+	0/+
Diabetes	0/+	0/+	+++	+++	0/+	0/+	+++	+	+	++	+	+	0/+
Weight gain	0/+	0/+	+++	+++	+	0/+	+++	++	++	++	++	++	0/+
Increased lipids	+	0/+	+++	++	0/+	0/+	+++	+	+	++	+	+	0/+
Sialorrhea	0	0	0	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	0/+	0/+	0/+	+++	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+
Orthostatic hypotension	0/+	0/+	++	++	0	0/+	+	+	+	++	+	++	0
Hyperprolactinemia	+++	0	+	+	++	+	+	+++	++	0	+++	+	+
Increased QTc interval	++	0/+	0/+	++	0/+	0/+	0/+	+	+	+	+	++/>+++	++
Sedation	0/+	0/+	++	+++	+	+/>++	+/>++	0/+	+	++b	+	0/+	+
Seizures	0/+	0/+	0/+	++	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+

AMI – amisulpride, ARI – aripiprazole, CPZ – chlorpromazine, CLO – clozapine, HAL – haloperidol, LUR – lurasidone, OLA – olanzapine, PAL – paliperidone, PER – perphenazine, QUE – quetiapine, RIS – risperidone, SER – sertindole, ZIP – ziprasidone, 0: none or equivocal, 0/+ : minimal/rare, + : mild/sometimes occurs, ++ : moderate/occurs frequently, +++ : severe/occurs very often



2. Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD)

2.1. Efficacité : Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement des SCPD ? Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement des SCPD ?

Au vu des données présentées dans l'étude de la littérature et du texte de l'expert, le jury décide d'examiner les deux questions (antipsychotiques typiques et atypiques) ensemble. Dans ses conclusions, le jury fait, dans la mesure du possible, une distinction entre les antipsychotiques typiques et atypiques.

Une approche non pharmacologique est le traitement recommandé pour les SCPD légers à modérés. Elle peut avoir un effet à la fois préventif et curatif sur des comportements tels que la déambulation, l'accumulation d'objets, les mictions inappropriées, les vocalisations, la désinhibition sexuelle et les actions répétitives. Ces comportements sont assez insensibles aux médicaments.

Avant d'envisager de commencer à prescrire des antipsychotiques, il est important de rechercher les causes sous-jacentes possibles des SCPD (causes somatiques ou psychiatriques, facteurs prédisposants et précipitants). La prescription d'un antipsychotique doit être fondée sur une analyse individuelle des risques et des avantages et doit être discutée avec la personne atteinte de démence/le représentant et ses aidants (famille et professionnels) avec un enregistrement dans le dossier du patient (consentement éclairé).

Les antipsychotiques peuvent être envisagés dans le traitement des symptômes psychotiques modérés ou sévères, de l'agitation et/ou de l'agressivité sévères, c'est-à-dire lorsque la gravité des SCPD place le patient en danger immédiat, altère son fonctionnement et provoque une détresse importante ou constitue une menace ou une source majeure de souffrance pour son entourage. Les antipsychotiques sont plus efficaces lorsque les symptômes sont sévères, néanmoins il faut garder des attentes réalistes car l'efficacité est limitée. Les symptômes cibles doivent donc être identifiés, quantifiés et documentés et faire l'objet d'une observation/évaluation continue.

L'approche pharmacologique doit être utilisée en synergie avec l'approche non pharmacologique et non en remplacement de celle-ci.

Il existe peu d'études contrôlées. Souvent, les patients complexes sont également exclus des études. De plus, la mise en place d'une étude avec ce groupe de patients n'est pas évidente. D'autre part, de nombreuses études ouvertes ont été menées avec de courtes périodes de suivi, sur de petits échantillons et avec des sujets relativement sains, souvent plus jeunes que ceux de la pratique courante. L'utilisation d'antipsychotiques chez les personnes âgées devrait donc être rare, car il existe trop peu de preuves de l'utilisation de cette classe thérapeutique chez cette catégorie de personnes.



Le rapport bénéfice-risque des antipsychotiques typiques (FGA) est défavorable. Leur efficacité par rapport au placebo est faible pour l'agression et inexistante pour l'agitation. Les antipsychotiques atypiques (SGA) ont une efficacité comparable ou supérieure à celle des antipsychotiques typiques (FGA), en particulier pour les symptômes négatifs. Par rapport aux antipsychotiques typiques (FGA), ils ont moins d'effets indésirables neurologiques et psychologiques, mais plus d'effets indésirables métaboliques (prise de poids – dyslipidémie – hyperglycémie).

Vu ce rapport bénéfice/risque défavorable le jury insiste sur une utilisation limitée dans le temps des antipsychotiques dans ces situations, d'un arrêt en cas d'inefficacité, et même en cas d'amélioration vu l'aspect temporaire des symptômes concernés.

(GRADE C, recommandation forte)

2.2. Sécurité : Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement des SCPD ? Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement des SCPD ?

Au vu des données présentées dans l'étude de la littérature et du texte de l'expert, le jury décide d'examiner les deux questions (antipsychotiques typiques et atypiques) ensemble. Dans ses décisions, le jury fait, dans la mesure du possible, une distinction entre les antipsychotiques typiques et atypiques.

Les guides de pratique énumèrent les effets indésirables les plus courants et les plus importants des antipsychotiques : augmentation du risque cardiovasculaire (notamment allongement de l'intervalle QTc), augmentation de la mortalité, augmentation du risque de troubles métaboliques (prise de poids, diabète et dyslipidémie), effets pulmonaires (augmentation du risque de pneumonie), retard cognitif, sédation et fatigue, effets anticholinergiques (troubles de la vision, xérostomie, constipation...), hypotension orthostatique, dysfonctionnement sexuel et symptômes extrapyramidaux (parkinsonisme, dystonie, dyskinésie tardive).

Chez les patients atteints de démence et de SCPD, les chutes, les troubles de la marche et le syndrome extrapyramidal sont particulièrement notables, ainsi qu'un risque accru de pneumonie et de thromboembolie veineuse. On recense également un risque plus élevé de développer un AVC ainsi qu'une augmentation de la mortalité. Les risques métaboliques ne sont pas aussi importants chez les personnes démentes.

Le jury tient à souligner que tous les guides de pratique et tous les experts s'accordent à dire que l'utilisation des antipsychotiques dans les SCPD doit rester limitée en raison du risque accru de mortalité et du vaste profil d'effets indésirables. Le choix du type d'antipsychotique doit être basé sur une analyse individuelle des risques et des bénéfices. Ceci doit être évalué par le clinicien et discuté avec la personne démente/son représentant et ses aidants/sa famille (consentement éclairé).



La qualité des preuves concernant les effets indésirables est généralement faible. À partir des données des guides de pratique et des études, aucune recommandation ne peut être formulée pour l'utilisation d'un antipsychotique spécifique.

Tableau 4. Sécurité : effet et effet indésirable

	Antipsychotiques typiques	Antipsychotiques atypiques
Syndrome extrapyramidal	Très prononcé	Présence possible
Mort subite	Moins probable	Moins probable
Déficit cognitif	Moins probable	Moins probable
AVC	Moins probable	Moins probable

Il existe encore de grandes lacunes dans la gestion des symptômes des SCPD.

- Les preuves scientifiques d'efficacité restent faibles et le risque d'effets indésirables élevé.
- Mais en même temps, l'utilisation est toujours fortement ancrée dans la stratégie thérapeutique des SCPD.

Tableau 5. Aspects de la sécurité par antipsychotique atypique

Effet indésirable	<i>Mort subite</i>	<i>Accident vasculaire cérébral</i>	<i>Syndrome extrapyramidal</i>
Risque le plus faible	Placebo (87,3%)	Placebo (80,4%)	Placebo (100%)
	Risperidone (55,3%)	Aripiprazole (69,1%)	Quétiapine (94,2%)
	Aripiprazole (37,9%)	Quétiapine (65,1%)	Aripiprazole (48,8%)
	Quétiapine (37,1%)	Risperidone (19,6%)	Olanzapine (34%)
Risque le plus élevé	Olanzapine (32,4%)	Olanzapine (15,8%)	Risperidone (3,7%)
Effet indésirable	<i>Somnolence</i>	<i>Chutes</i>	<i>Incontinence urinaire</i>
	<i>Sédation</i>	<i>Fracture/traumatisme</i>	<i>Infection des voies urinaires</i>
Risque le plus faible	Placebo (99,9%)	Risperidone (81,6%)	Placebo (85,8%)
	Risperidone (66,2%)	Quétiapine (79,5%)	Olanzapine (66,5%)
	Aripiprazole (45,4%)	Aripiprazole (43,8%)	Risperidone (44,6%)
	Olanzapine (23%)	Placebo (36,4%)	Aripiprazole (36,0%)
Risque le plus élevé	Quétiapine (15,5%)	Olanzapine (8,8%)	Quétiapine (14,6%)
SUCRA donne la marge de sécurité pour chaque molécule exprimée en pourcentage (%)			

Certaines populations sont plus sensibles aux effets indésirables que d'autres :

- Étiologie de la démence : ex. les démences à corps de Lewy et les démences liées à Parkinson sont plus sensibles aux antipsychotiques atypiques (SGA) avec des effets indésirables anticholinergiques (préférence pour quétiapine et clozapine, cf. question 1),
- Comorbidité citée,
- Fragilité,
- Patients polymédiqués : Interactions de médicaments potentielles (via le système CYP)

Le jury tient dès lors à souligner que lors du choix d'un antipsychotique, il faut tenir compte du profil du patient et des effets indésirables possibles.



Outre le choix de l'antipsychotique, la dose et la durée du traitement déterminent également la sévérité des effets indésirables. La dose doit être maintenue aussi faible que possible et la durée du traitement aussi courte que possible. L'apparition d'effets indésirables doit être signalée immédiatement et des mesures appropriées doivent être prises.

(GRADE C, recommandation forte)

2.3. Y a-t-il des recommandations spécifiques sur la déprescription d'antipsychotiques dans le traitement des SCPD ?

L'utilisation à long terme des antipsychotiques n'est pas recommandée au vu du risque de séquelles permanentes, d'effets indésirables généraux et d'interactions qui peuvent représenter une menace vitale ou être invalidantes.

Au début du traitement, l'indication doit être formulée en concertation avec le patient et — si nécessaire — avec son représentant et l'équipe de soins (consentement éclairé). On détermine à cette fin les attentes et un point final est déjà pris en considération. Il est important de savoir que les SCPD peuvent également diminuer spontanément sans médicament. L'amélioration des symptômes lors de l'utilisation de médicaments ne doit pas toujours être liée au traitement.

Le guide de pratique Canada 2018 recommande un suivi précis toutes les 1 à 2 semaines, surtout dans le cas de dosages élevés. Ce n'est qu'après 4 semaines qu'on peut évaluer sur le fond si le médicament fournit une réponse clinique. L'efficacité d'un traitement pendant plus de 3 à 6 mois n'a toutefois pas été démontrée. Par conséquent, il faut envisager une diminution progressive après trois à six mois.

Il n'est pas recommandé d'arrêter brutalement, en raison du risque d'effets de rebond (effets indésirables gastro-intestinaux, sensations de chaleur et de froid, tremblements, myalgies, impatience, anxiété, agitation, insomnie, etc.). La diminution progressive du traitement doit avoir lieu progressivement et en concertation avec le patient/son représentant et l'équipe de soins. Une proposition de schéma de diminution progressive est de diminuer la dose de 25 % toutes les 2 semaines, à 25 % de la dose initiale, puis d'arrêter. Il est déconseillé d'accélérer le rythme de diminution progressive sauf en cas d'effets indésirables sévères.

En cas de récurrence de SCPD, les mêmes considérations doivent être faites que pour un premier démarrage (évaluation des facteurs déclenchants, options non pharmacologiques, indications et objectifs, ...).

(GRADE C, recommandation forte)



2.4. En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel (produit, voie d'administration) dans le traitement des SCPD ?

En raison du manque de données comparatives entre les antipsychotiques sur leur efficacité et leurs inconvénients, aucun médicament spécifique ne peut être recommandé. Il semble y avoir un consensus sur le fait que les antipsychotiques typiques (FGA) ne devraient pas être utilisés comme médicament de première ligne en raison du risque d'effets indésirables extrapyramidaux. L'halopéridol n'est pas non plus recommandé comme médicament de première ligne en l'absence de syndrome confusionnel. Les antipsychotiques atypiques (SGA) auraient un effet bénéfique sur les SCPD. La monothérapie est recommandée.

Le traitement par voie orale recueille la préférence. Si le patient est incapable de prendre le médicament par voie orale, l'administration intramusculaire temporaire d'un agent à courte durée d'action peut être envisagée (olanzapine). Les antipsychotiques injectables à longue durée d'action doivent être évités dans le traitement des SCPD, sauf en cas de comorbidité psychiatrique avec des problèmes psychotiques chroniques.

On commence par une faible dose. Pour les patients plus âgés, cela représente la moitié ou le tiers de la dose de départ administrée chez des patients plus jeunes. La dose est augmentée jusqu'à la plus petite dose efficace tolérée. Lors du titrage, il faut tenir compte des interactions médicamenteuses, de la demi-vie, de la fonction hépatique et rénale et de la surveillance des effets indésirables. En cas d'effets indésirables sévères, il faut arrêter la médication. En cas d'effets indésirables modérés, il est recommandé de réduire la dose et d'arrêter le traitement si les effets indésirables persistent. Il faut éviter l'utilisation simultanée d'anticholinergiques.

La dose d'entretien doit viser à éviter les administrations « si nécessaire ». Ces dernières entraînent davantage d'effets indésirables et de rebonds.

Pendant la période de traitement, le patient doit être suivi cliniquement, en tenant compte du profil du patient, du contexte et de l'objectif au début du traitement. La durée du traitement doit être la plus courte possible.

(GRADE C, recommandation forte)



3. Délire² et agitation³

3.1. Efficacité : Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement du délire ? Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement du délire ?

Le jury répond à ces questions (antipsychotiques typiques et atypiques) par une seule réponse car, à son avis, aucune distinction ne peut être trouvée dans les données présentées.

Le jury se réfère d'abord aux remarques générales sur l'utilisation off-label des antipsychotiques (voir i.4). Le jury rappelle que les cliniciens doivent absolument chercher la ou les causes du syndrome confusionnel, leur résolution permet souvent d'améliorer suffisamment la situation.

Deuxièmement, le jury conclut qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour distinguer les antipsychotiques typiques (FGA) et atypiques (SGA) dans le contexte du syndrome confusionnel à court terme. Il retient les éléments suivants, conformément aux conclusions du groupe bibliographique et à la présentation de l'expert :

En cas de syndrome confusionnel et après l'échec des stratégies non-médicamenteuses, les guides de pratique suggèrent l'utilisation à court terme et la diminution progressive rapide de l'halopéridol pour l'agitation / détresse incontrôlable, lorsque la sécurité du patient et des autres est compromise, éventuellement en combinaison avec des benzodiazépines si le syndrome confusionnel persiste. Le jury recommande de prendre en compte les éventuels effets indésirables (par exemple, 1 personne sur 4 présente des symptômes extrapyramidaux, et ceux-ci peuvent être plus fréquents en cas d'utilisation off-label qu'en cas de psychose).

- Halopéridol 0,5-1 mg voie orale (maximum 2 mg/24 heures).
- Halopéridol 0,5 mg I.M. (maximum 2 mg/24 heures).

Pour le contrôle des symptômes à plus long terme, la rispéridone semble plus appropriée : 0,25 mg par jour, maximum 1 mg par 24 heures.

Le jury recommande que le traitement soit revu quotidiennement et arrêté dès que le patient a bien dormi pendant deux nuits ou après un maximum d'une semaine.

Pour les personnes âgées vulnérables ('frailty'), l'halopéridol ou la rispéridone sont recommandés, et la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine sont déconseillées.

Le jury suit l'expert qui conclut que les guides de pratique sont fondés sur un consensus clinique plutôt que sur des preuves scientifiques. L'application des guides de pratique doit être effectuée à la lumière du contexte, entre autres la disponibilité d'interventions non médicamenteuses, le choix du patient, les effets indésirables éventuels et la nature de l'environnement de soins, qui à son tour met en évidence l'effet de traitement visé et le risque d'effets indésirables possibles. La politique générale

² Pour éviter toute confusion de termes le jury remarque que le terme « syndrome confusionnel » correspond mieux au terme anglais « delirium » que le terme utilisé 'délire'. Dans ces réponses aux questions posées le jury utilisera donc « syndrome confusionnel ».

³ Le jury remarque que dans ce rapport, vu le contexte de cette conférence de consensus, il faut comprendre par 'agitation' 'agitation hors psychose et hors manie'.



et les guides de pratique sur l'estimation et le traitement du syndrome confusionnel et de l'agitation ainsi que les connaissances pharmacologiques nécessaires doivent également être pris en compte.

Le jury souligne en outre, en accord avec l'expert, que peu de recherches ont été menées auprès des populations vulnérables — ce qui augmente la proportion possible d'effets indésirables et rend l'utilisation d'alternatives plus prédominante (thérapie non médicamenteuse et benzodiazépines).

Étant donné qu'ils étaient hors de portée dans la conception de l'étude de littérature, le jury ne peut pas commenter l'utilisation du dropéridol et de la clotiapine en cas d'urgence, deux antipsychotiques couramment utilisés en Belgique ; ni les experts ni le groupe de bibliographie n'ont fait de déclarations à ce sujet.

(GRADE C, recommandation forte)

3.2. Efficacité : Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'agitation ? Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'agitation ?

Le jury répond à ces questions (antipsychotiques typiques et atypiques) par une seule réponse car, à son avis, aucune distinction ne peut être trouvée dans les données présentées.

Le jury se réfère d'abord aux remarques générales sur l'utilisation off-label des antipsychotiques. Voir i.4. Commentaires préliminaires du jury

Le jury partage l'avis de l'expert qu'en cas d'agitation (en l'absence de problèmes psychiatriques, pour autant qu'on le sache), les benzodiazépines sont préférées aux antipsychotiques, étant donné qu'elles ont moins d'effets indésirables et qu'elles ont une meilleure expérience subjective du patient. En cas d'agitation sévère et d'échec d'alternatives, les antipsychotiques sont recommandés. Le jury ne se prononce pas quant au choix du médicament (typique/atypique).

(GRADE C, recommandation forte)



3.3. Sécurité : Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement du délire ? Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement du délire ?

Le jury répond à ces questions (antipsychotiques typiques et atypiques) par une seule réponse car, à son avis, aucune distinction ne peut être trouvée dans les données présentées.

Les études - bien que de faible qualité - suggèrent que les effets indésirables des antipsychotiques augmentent avec la durée d'utilisation et une dose plus élevée. À court terme, il existe un risque particulier de symptômes extrapyramidaux et de dystonie (avec l'halopéridol) et d'allongement de l'intervalle QT (avec les antipsychotiques atypiques (SGA)). Comme les antipsychotiques doivent être utilisés pendant une courte période en cas de syndrome confusionnel, ces effets doivent être pris en compte.

La prudence avec les antipsychotiques est également recommandée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ou de démence à corps de Lewy. L'halopéridol et la rispéridone sont alors déconseillés en raison du risque élevé d'effets extrapyramidaux. Si la numération sanguine est adéquate (leucocytes), la clozapine peut éventuellement être envisagée. Le jury est d'accord avec l'avis de l'expert qui déconseille également l'utilisation d'antipsychotiques dans ces cas. L'halopéridol est en outre contre-indiqué en association avec des médicaments allongeant l'intervalle QT, et les antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les personnes ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT. Le jury est d'accord avec l'expert qui déconseille également l'utilisation d'antipsychotiques dans ces cas. Pour les personnes âgées fragiles, l'halopéridol ou la rispéridone sont indiqués, et la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine sont déconseillées.

Cependant, ces recommandations ne sont pas soutenues par la littérature retenue, bien qu'il faille noter que la qualité de ces études était faible à très faible. Les données sur la durée du syndrome confusionnel, la durée du séjour à l'hôpital et la qualité de vie font actuellement défaut, et les critères utilisés concernant la gravité et la disparition du syndrome confusionnel diffèrent selon les études, tout comme la définition du syndrome confusionnel. Les études (encore une fois, de (très) faible qualité, et donc probablement non fiables) ne peuvent pas montrer de différence entre l'utilisation d'antipsychotiques / antipsychotiques atypiques (SGA) d'une part et le placebo d'autre part en ce qui concerne la mortalité des personnes traitées avec un syndrome confusionnel et l'apparition de symptômes extrapyramidaux chez les personnes traitées avec un syndrome confusionnel. Aucune étude de qualité suffisante n'a été retenue pour comparer les différents antipsychotiques atypiques (SGA).

Le jury souligne que ni les guides de pratique ni les informations des experts ne se préoccupent de la combinaison des benzodiazépines et des antipsychotiques.

(GRADE C, recommandation forte)



3.4. Sécurité : Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'agitation ? Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'agitation ?

Le jury répond à ces questions (antipsychotiques typiques et atypiques) par une seule réponse parce qu'il estime qu'il n'y a pas de distinction à faire.

Cf. supra (3.3.), effets indésirables des antipsychotiques en cas de syndrome confusionnel. Comme mentionné pour l'efficacité, les benzodiazépines sont davantage indiquées pour l'agitation (en dehors des troubles psychiatriques). La sécurité des antipsychotiques dans le contexte de l'agitation doit être considérée à la lumière de cette recommandation.

(GRADE C, recommandation forte)

3.5. En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel (produit, voie d'administration) dans le traitement du délire ?

Le jury suit l'expert ; l'halopéridol (à faible dose et pour une durée limitée) est le premier choix. L'alternative possible est la rispéridone.

L'administration perorale (gouttes ou comprimés) est privilégiée. L'administration intramusculaire est une alternative en cas de syndrome confusionnel très sévère (nécessité d'un effet rapide, refus de la prise perorale).

Lors d'une utilisation à court terme, le choix entre différents antipsychotiques ne doit pas être déterminé par leur potentiel d'allongement de l'intervalle QTc.

(GRADE C, recommandation forte)



3.6. En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel (produit, voie d'administration) dans le traitement de l'agitation ?

Le jury est d'accord avec l'avis de l'expert ; dans le cas d'un traitement pharmacothérapeutique, la préférence pour une agitation de nature non psychotique/non maniaque va aux benzodiazépines. En ce qui concerne les antipsychotiques, l'olanzapine, l'halopéridol en association avec la prométhazine ou le dropéridol sont les plus efficaces.

Compte tenu du risque plus élevé de symptômes extrapyramidaux, l'halopéridol est contre-indiqué en monothérapie.

L'administration intramusculaire est privilégiée en cas d'agitation sévère en raison d'une action plus rapide et de preuves scientifiques plus nombreuses. En cas d'agitation moins sévère, l'administration per os peut être envisagée. Les preuves scientifiques concernant l'efficacité et le choix de l'antipsychotique sont moins nombreuses.

Les caractéristiques pharmacodynamiques (profil des récepteurs) peuvent aider à déterminer le choix du produit.

(GRADE C, recommandation forte)



4. Insomnie

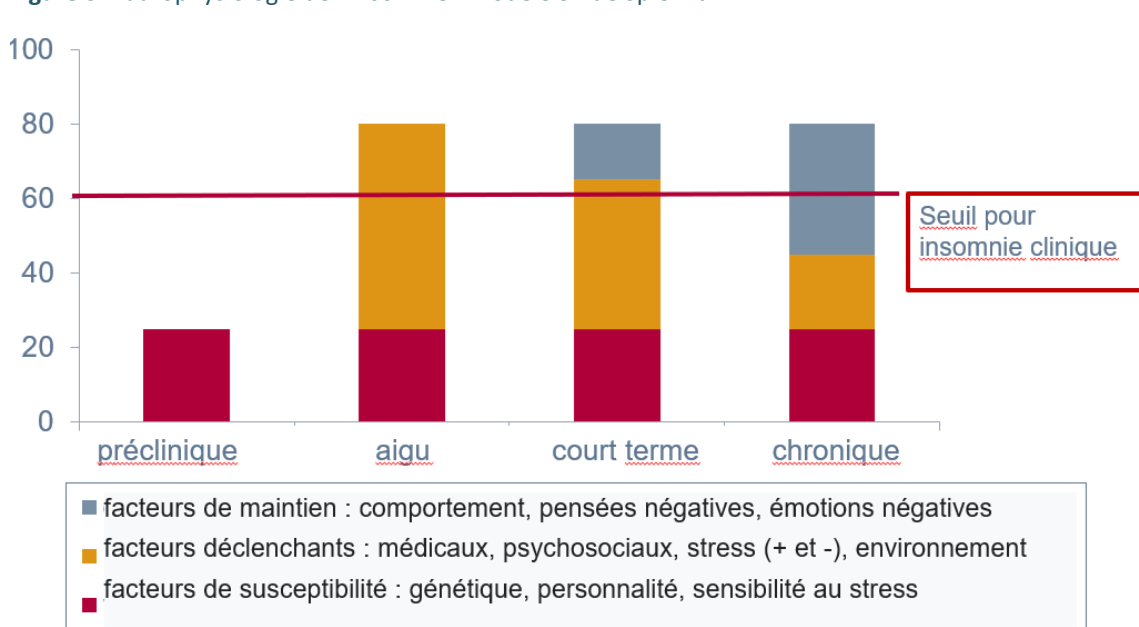
4.1. Efficacité : Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'insomnie ? Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'insomnie ?

Sur la base des données dont dispose le jury (étude de la littérature et avis d'experts), il formule une réponse commune pour les antipsychotiques typiques et atypiques.

Le jury souligne, comme l'expert, que les effets indésirables d'une insomnie chronique non traitée sont considérables à plusieurs niveaux : risque cardiovasculaire accru, risque d'accidents dus aux troubles cognitifs et à la fatigue, risque accru de diabète de type II et de troubles psychiatriques...

La mise en place d'un traitement efficace est donc une tâche essentielle du médecin. La plupart des preuves sont disponibles pour la psycho-éducation et la thérapie cognitivo-comportementale. En effet, dans l'insomnie chronique, les facteurs de maintien jouent souvent un rôle plus important que les facteurs de déclenchement et de susceptibilité, cf. illustration ci-dessous.

Figure 3. Pathophysiologie de l'insomnie : Modèle 3P de Spielman



Néanmoins, les hypnotiques peuvent être envisagés en cas d'insomnie chronique, mais pour une durée maximale de 28 jours, ainsi que l'utilisation éventuelle hors indication d'antidépresseurs, d'antihistaminiques et – en dernier recours, voir aussi ci-dessous – d'antipsychotiques. Le traitement chronique par médicaments n'est possible qu'après avoir objectivé le trouble du sommeil (c'est-à-dire sans se baser uniquement sur la plainte du patient).



Les guides de pratique ne recommandent pas l'utilisation d'antipsychotiques pour le traitement de l'insomnie, et le groupe de bibliographie n'a pas identifié d'études de qualité ; les preuves sont insuffisantes. L'expert doit conclure, après sa propre étude de la littérature, que la littérature concernant les effets des antipsychotiques typiques (FGA) sur le sommeil est très limitée, et que les effets (positifs) sur le sommeil sont souvent retenus en présence de problèmes psychiatriques.

Néanmoins, les antipsychotiques typiques (FGA) de faible puissance et certaines antipsychotiques atypiques (SGA) peuvent avoir un effet sur le sommeil et sa qualité, en raison de leurs mécanismes d'action spécifiques (via les récepteurs). Cependant, le moment de l'administration, la dose et les aspects pharmacocinétiques tels que le Tmax, la demi-vie du médicament et les métabolites formés, sont également importants.

Le jury constate que l'expert déconseille l'utilisation d'antipsychotiques typiques (FGA) très puissants pour l'insomnie en l'absence de comorbidité grave – mais évidemment pas s'il existe également des problèmes psychotiques/psychiatriques sérieux. Le jury est d'accord.

(GRADE C, recommandation forte)

Les antipsychotiques typiques (FGA) de faible puissance sont souvent utilisés en pratique chez les patients souffrant d'insomnie prédominante sévère en plus d'une comorbidité psychiatrique et/ou d'un (antécédent d')abus de substances. Le jury suit l'expert lorsqu'il déclare que, en l'absence de comorbidités, ces médicaments ne peuvent, au vu des effets indésirables possibles, être utilisés que pour les insomnies réfractaires graves qui n'ont pu être traitées par aucun autre moyen plus conventionnel. Les doses les plus faibles possibles doivent alors être utilisées, et une augmentation lente de la dose est recommandée pour éviter une sédation excessive.

(GRADE C, recommandation faible)

4.2. Efficacité : Recommandations sur la durée du traitement de l'insomnie ?

Étant donné que l'utilisation d'antipsychotiques pour l'insomnie est hors indication et qu'il n'existe que des preuves limitées de leur efficacité (cf. supra), le jury recommande de toujours envisager l'arrêt du traitement, après avoir surveillé les effets et les désavantages du médicament. D'une part, le fait qu'il n'y ait probablement pas de tolérance aux antipsychotiques n'est pas une raison supplémentaire pour un sevrage accéléré. D'autre part, il est probable que l'effet des antipsychotiques sur l'insomnie soit souvent surestimé. Après tout, les pensées et comportements dysfonctionnels ainsi que les émotions négatives jouent un rôle important dans le déclenchement et le maintien de l'insomnie chronique, mais ceux-ci peuvent s'améliorer spontanément au cours d'une période de meilleur sommeil.

(GRADE C, recommandation forte)



4.3. Efficacité : Recommandations sur la déprescription dans le cadre du traitement de l'insomnie ?

Sur la base des propositions de l'expert, le jury suggère la stratégie d'élimination progressive suivante :

- 1) Si le patient a pris un antipsychotique pendant une courte période (par exemple < 6 semaines), arrêtez immédiatement la prise de l'antipsychotique.
- 2) Si le patient a pris l'antipsychotique pendant une période plus longue, il faut envisager de réduire la dose progressivement avant d'arrêter afin d'éviter les effets rebonds. -25 % toutes les 1 à 2 semaines.

Entre-temps, tous les patients doivent continuer à bénéficier de conseils sur les approches non pharmacologiques du sommeil.

(GRADE C, recommandation forte)

4.4. Sécurité : Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'insomnie ? Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'insomnie ?

Le jury répond à ces questions (antipsychotiques typiques et atypiques) par une seule réponse car, à son avis, aucune distinction ne peut être trouvée dans les données présentées.

Si les antipsychotiques sont utilisés dans l'insomnie chronique, ils le sont à faible dose. Par conséquent, les effets indésirables graves sont généralement absents et il faut principalement surveiller les effets indésirables tels que l'impression de « gueule de bois », la bouche sèche, la prise de poids et l'augmentation du taux de prolactine. Il est possible que la prise de poids soit induite par le comportement (une sensation de faim induite par le médicament entraîne de nouvelles habitudes alimentaires) et ne soit pas toujours réversible. Les risques d'accoutumance et d'abus sont faibles.

(GRADE C, recommandation forte)



4.5. Quelle est la place des antipsychotiques par rapport aux autres classes thérapeutiques dans le traitement médicamenteux de l'insomnie ?

Après la psycho-éducation et la thérapie cognitivo-comportementale, il y a une place pour les hypnotiques, mais pour une durée maximale de 28 jours.

L'utilisation hors indication d'antidépresseurs, d'antihistaminiques et – en dernier recours – d'antipsychotiques peut être envisagée, mais seulement après une objectivation du trouble du sommeil (et non sur la base de la plainte du patient).

(GRADE C, recommandation forte)

4.6. En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel (produit, voie d'administration) pour le traitement médicamenteux de l'insomnie ?

Le jury n'a reçu aucune information à ce sujet provenant de l'étude de la littérature ou de l'expert, mais la voie d'administration logique est la voie orale.

(Pas d'évidence, recommandation forte)



5. Sécurité des enfants et des jeunes

5.1. Quelles sont les indications des antipsychotiques chez les enfants et les jeunes (jusqu'à 16 ans) ?

La revue de la littérature ne se prononce pas sur les indications des antipsychotiques chez les enfants et les jeunes. Il faut souligner le fait qu'il existe très peu d'études sur l'usage des antipsychotiques par les enfants et les adolescents dont la qualité pourrait être jugée scientifiquement probante (la plupart des études constituant la revue de littérature ont été jugées avoir une qualité d'évidence basse, voire très basse).

Les antipsychotiques sont indiqués uniquement dans le cas de psychose durant l'adolescence, plus précisément pendant et après la puberté (*avis d'expert*), et dans les cas de certains troubles du comportement chez l'enfant ayant un retard mental ou autisme (uniquement rispéridone, *avis d'expert*).

L'expert signale que les indications suivantes ont été approuvées par la FDA (USA), mais pas par l'EMA :

- agressivité persistante (comportement très perturbateur envers soi-même et son entourage)
- irritabilité dans les troubles du spectre autistique (surstimulation)
- syndrome de Gilles de la Tourette

Il en ressort que la prescription doit reposer sur un diagnostic adéquat. La polymédication est également à éviter.

Une prescription excessive et précoce en première ligne ne devrait pas être une réponse à un manque d'accessibilité aux soins diagnostiques et thérapeutiques spécialisés (*avis d'expert*) et de collaboration multidisciplinaire. Selon le jury, les médecins généralistes et les pédiatres doivent être mieux informés sur les risques liés à ce type de médication et les possibilités d'arrêt/déprescription.

Si un professionnel de la santé décide de prescrire les antipsychotiques, cette décision doit être prise uniquement après que d'autres solutions possibles ont été mises en place, notamment la psychothérapie (basé sur l'*avis d'expert*).

Une attention particulière doit être prêtée aux enfants de moins de 6 ans et aux enfants porteurs de déficience intellectuelle qui représentent au sein du groupe « enfants et adolescents » les groupes les plus à risque de développer des réactions sévères (*avis d'expert*). On a observé que les antipsychotiques sont également prescrits aux enfants de moins de 6 ans pour traiter l'insomnie et les troubles du comportement, en particulier chez les enfants souffrant d'une déficience intellectuelle. Les antipsychotiques ne peuvent pas être une alternative aux autres thérapies/à l'assistance/au soutien/aux soins.

Le jury recommande également que des soins spécialisés accessibles et abordables / remboursés soient organisés pour fournir des diagnostics dans un délai acceptable, afin que la mise en route des médicaments ne doive pas se faire en première ligne, comme c'est souvent le cas actuellement !



5.2. Y a-t-il des aspects spécifiques de sécurité chez les enfants et les jeunes (jusqu'à 16 ans) ?

Le manque d'études probantes, tant sur les risques de mortalité que sur les effets indésirables des antipsychotiques chez les enfants et adolescents comparé aux adultes, est jugé comme inquiétant et signale la nécessité d'une prudence accrue lors de la prescription des antipsychotiques à ce type de public.

Chez les enfants de moins de 6 ans, les psychoses sont très rares. L'adolescence est une période délicate d'un point de vue de développement pubertaire et donc les effets indésirables sexuels sont particulièrement à prendre en considération.

Globalement, les effets indésirables tels que l'augmentation de l'appétit, les symptômes extrapyramidaux, et l'augmentation des concentrations de prolactine se produisent à une fréquence plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les adultes.

En ce qui concerne le choix des antipsychotiques à prescrire, une étude montre que les antipsychotiques typiques (FGA) provoquent moins de prise de poids que les antipsychotiques atypiques (SGA) (*GRADE B*), tandis qu'aucune différence dans l'effet sédatif lors de l'usage à court terme n'a pas été observée (*GRADE B*). Néanmoins, une grande prudence doit être faite lors de la prescription de l'halopéridol (voir point 5.3.).

Parmi les antipsychotiques atypiques (SGA), l'aripiprazole semble provoquer moins de prise de poids, mais plus de sédation par rapport à la quétiapine (*GRADE B*) et à la palipéridone (*GRADE B*), et probablement par rapport à l'olanzapine ou rispéridone (*GRADE C*).

5.3. Quel monitoring est nécessaire chez les enfants et les jeunes ?

Un monitoring très attentif doit être mis en œuvre lors de la prescription des antipsychotiques aux enfants et adolescents puisqu'ils tendent à réagir plus à ce type de médicament que les adultes (*avis d'expert*). Dans le cadre d'un parcours de soins, il est important que l'équipe multidisciplinaire (idéalement) définisse les risques et la surveillance nécessaires, la durée du traitement, une proposition d'arrêt progressif correct et des mesures de résultats dans un plan concret avec des outils, y compris les responsabilités de chaque membre de l'équipe (*avis d'expert*).

Il convient notamment de surveiller l'apparition des réactions dystoniques durant les premiers jours de la prise de médicaments. Ces réactions sont habituellement transitoires. Cela concerne notamment l'halopéridol qui expose plus au risque des réactions dystoniques sévères. En outre, les symptômes de surdosage de l'halopéridol chez les enfants et les adolescents incluent également des réactions inhabituelles telles que la bradycardie (possiblement suite à l'hypothermie) et des épisodes d'hypertension sévère (Étude de la littérature ([résumé](#)) : Informations de sécurité supplémentaires provenant d'autres sources).



Pour les antipsychotiques atypiques (SGA), notamment le quétiapine, il est nécessaire de surveiller la tension artérielle dès le début de la prise des médicaments et de façon régulière durant le traitement (Étude de la littérature ([résumé](#)) : Informations de sécurité supplémentaires provenant d'autres sources).

Dans le cas de prescription des antipsychotiques atypiques (SGA), il est également nécessaire de contrôler l'évolution du poids du/de la patient/e. Les antipsychotiques engendrent une tendance à la prise de poids comparés au placebo (*GRADE B*), et provoquent plus de prise de poids comparés aux antipsychotiques typiques (FGA) (*GRADE B*). Cela concerne également l'apparition du syndrome malin des neuroleptiques.

Pour résumer, le jury se réfère aux NICE guidelines (cité par l'expert) :

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg155/evidence/full-guideline-pdf-6785647416>

Kendall, T., Hollis, C., Stafford, M., Taylor, C., & Guideline Development Group (2013). Recognition and management of psychosis and schizophrenia in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical research ed.)*, 346, f150. <https://doi.org/10.1136/bmj.f150>

(traduction de l'anglais)

Avant de commencer un traitement antipsychotique, il faut procéder aux examens de base suivants et consigner les résultats :

- Poids et taille (tous deux reportés sur une courbe de croissance)
- Tour de taille et de hanches
- Pouls et tension artérielle
- Glycémie à jeun, hémoglobine glyquée (HbA1c), bilan lipidique et taux de prolactine
- Évaluation de tout trouble du mouvement
- Évaluation de l'état nutritionnel, du régime alimentaire et du niveau d'activité physique.

Surveillez et notez régulièrement et systématiquement les éléments suivants tout au long du traitement, mais surtout pendant la phase de titration :

- L'efficacité, y compris les modifications des symptômes et du comportement
- Les effets indésirables du traitement, en tenant compte du chevauchement de certains effets indésirables et des caractéristiques cliniques de la schizophrénie (par exemple, le chevauchement de l'akathisie et de l'agitation ou l'anxiété)
- L'apparition de troubles du mouvement
- Le poids, chaque semaine pendant les six premières semaines, puis à 12 semaines, puis tous les six mois (reporté sur une courbe de croissance)
- La taille tous les six mois (reportée sur une courbe de croissance)
- Le tour de taille et le tour de hanches tous les six mois (reportés sur une courbe de centile)
- Le pouls et la tension artérielle (reportés sur une courbe de centile) à 12 semaines, puis tous les six mois
- La glycémie à jeun, HbA1c
- L'observance thérapeutique
- La santé physique.

L'équipe de soins secondaires doit rester responsable de la surveillance de la santé physique et des effets des médicaments antipsychotiques pendant au moins les 12 premiers mois ou jusqu'à la stabilisation de l'état du patient. Par la suite, la responsabilité de ce suivi peut être transférée aux soins primaires dans le cadre d'accords de soins partagés.



Soins physiques

Les médecins généralistes et les autres professionnels des soins de santé primaires devraient surveiller la santé physique des enfants et des jeunes atteints de psychose ou de schizophrénie au moins une fois par an, en gardant à l'esprit que les patients atteints de schizophrénie présentent un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires que la population générale.

Le jury recommande d'intégrer aux logiciels des alertes automatiques qui facilitent l'enregistrement des paramètres pertinents lors de la prescription d'antipsychotiques.

Remarque du jury sur le guide de pratique du NICE :

L'HbA1c n'est pas remboursée chez les patients non diabétiques.



6. Monitoring

6.1. Quels sont les paramètres médicaux à surveiller ? Seulement cliniques ou aussi à l'aide d'examens techniques (en laboratoire) ?

Comme il s'agit d'une utilisation hors indication, la première question à se poser est : « Ce traitement aux antipsychotiques doit-il vraiment être entamé ? » Si après une évaluation clinique correcte le traitement est quand même entamé, la raison du choix de ce traitement médicamenteux doit être clairement indiquée dans le dossier du patient. Il faut aussi être sûr de ne pas rater une pathologie sous-jacente qui pourrait expliquer les troubles et/ou l'aggravation des symptômes.

Une durée provisoire sera aussi déjà fixée en fonction de l'indication (démence, agitation, syndrome confusionnel, insomnie).

Il convient d'être aussi assez attentif à la diminution progressive de la dose et à l'arrêt final du traitement médicamenteux (brusque versus progressif).

L'effet du traitement médicamenteux doit aussi être suivi du point de vue clinique en premier lieu : disparition partielle ou complète des symptômes.

Lors du traitement médicamenteux, il faut être suffisamment attentif aux effets indésirables, y compris tout changement de composition corporelle et assurer le suivi des valeurs de laboratoire (liste détaillée cf. tableau 6)

Le jury estime également qu'il est nécessaire de suivre le patient même après l'arrêt du médicament pour vérifier d'éventuels effets différés.

(Avis d'expert, recommandation forte)

**Tableau 6.** Exemple issu de la pratique (UPC KU Leuven 2020) de paramètres à surveiller cliniquement et techniquement lors de la prescription d'antipsychotiques

	Pré-traitement	4-8 semaines *	12-16 semaines *	24-28 semaines	Annuellement	
	Pré-traitement	1 mois	3 mois	6 mois	Annuellement	Remarques
Anamnèse						
Plaintes somatiques	X	X	X	X	X	Voir Cahn et al. 2008
Fonction sexuelle/reproductrice + anticonception	X				X	
Histoire familiale	X				(X)	Événements familiaux pertinents ?
Habitudes en matière de tabagisme	X				X	
Examen clinique						
Sédation	X	X	X	X	X	
Effets extrapyramidaux	X			X	X	
Paramètres						
Poids/IMC	X	X	X	X	X	
Périmètre abdominal	X	X	X	X	X	Lors de chaque contact selon le consensus néerlandais (Cahn et al., 2008)
Tension artérielle et pouls	X	X	X	X	X	
Glycémie à jeun	X		X		X	
Bilan lipidique à jeun (TG, HDL-C, LDL-C, cholestérol total)	X		X		X	
Hématologie (globules rouges, globules blancs, thrombo)	X	(X)	(X)		(X)	En particulier pour la clozapine
Dosage de la prolactine surtout en cas de prise de rispéridone et amisulpride	X					Sur indication selon le consensus néerlandais (Cahn et al., 2008)
Taux de clozapine						Sur indication : - Adhésion thérapeutique ? - Arrêt du tabagisme (le taux peut doubler) - Dose correcte mais réaction insuffisante : titrer le traitement
ECG	X				(X)	
EEG	(X)					- Comme diagnostic différentiel lors d'une première psychose - Sur indication - EEG avant et après le début de la prise de clozapine, éventuellement lors de l'augmentation de la dose si indications d'éventuels symptômes épileptiques.
HCG	X				(X)	Sur indication

* Au démarrage ou au titrage



6.2. Quelle devrait être la fréquence de ces monitorings ?

Les recommandations pour le suivi en cas de démence et d'insomnie découlent de celles utilisées pour les patients souffrant de schizophrénie. Il n'existe pas de guide de pratique pour l'indication « démence » en soi. Comme il s'agit d'une population très fragile, la fréquence et l'ampleur de l'examen clinique et des examens paracliniques doivent aussi être évaluées d'un œil critique en fonction du contexte du patient et de son aidant proche. Les résultats de ces tests peuvent indiquer qu'il faut arrêter le traitement prématurément ou continuer à augmenter la dose.

La proposition d'un monitoring par l'expert peut servir de fil conducteur pour la pratique classique mais elle doit être examinée au cas par cas, en concertation avec l'aidant proche, pour savoir si cela est faisable.

Voir tableau 6.

Pour les enfants et les jeunes, le jury conseille de répéter les examens de laboratoire chaque année s'il s'agit de patients dont l'état est stable, l'examen physique normal et les taux sanguins précédents normaux également. L'examen clinique est effectué lors des différents examens de suivi, il fait partie des soins standards. Pour plus de détails, voir le point 5.3.

Le jury estime également que des recherches scientifiques complémentaires sont recommandées pour déterminer quand et à quelle fréquence la détection de l'allongement QTc/électrocardiogramme doit être effectuée.

(Avis d'expert, recommandation forte)

6.3. Quel est le rôle des différentes professions en soins de santé dans le suivi de ces traitements avec les antipsychotiques ?

Le jury est d'accord avec la proposition de l'expert sur les tâches des différentes professions de santé :

1) Le médecin

1. Hors indication : discuter avec le patient (et/ou son représentant légal) (cf. supra) et noter dans le dossier.
2. Psychoéducation : discuter de l'action et des effets indésirables des antipsychotiques + souligner l'importance du style de vie, par exemple bouger assez, ne pas fumer, manger sainement et s'efforcer d'adopter une bonne hygiène du sommeil.
3. Suivi de l'action et des effets indésirables
4. Relevé des paramètres
5. Interprétation et suivi des résultats
6. Programmation du suivi des paramètres cliniques et techniques



2) Le praticien de l'art infirmier

1. Psychoéducation (cf. supra)
2. Suivi de l'action et des effets indésirables
3. Relevé des paramètres
4. Programmation du suivi des paramètres cliniques et techniques

3) Le pharmacologue/pharmacien clinicien

(<https://www.health.belgium.be/fr/sante/organisation-des-soins-de-sante/qualite-des-soins/soins-pharmaceutiques/pharmacie-clinique>) peut assister les cliniciens prescripteurs pour passer en revue les médicaments afin de pouvoir mieux comprendre leur action et leurs effets indésirables. En effet, « la pharmacie clinique vise à assurer des soins pharmaceutiques [...] dans le cadre desquels l'efficacité, l'efficacité et la sécurité de la pharmacothérapie sont optimisés par une équipe de soins pluridisciplinaire et dans le cadre d'une politique globale de soins. » Il est important que les pouvoirs publics investissent (ou continuent à le faire) pour former cette catégorie professionnelle spécifique et la mettre à disposition.

Le suivi d'un tel traitement est assuré au mieux par un médecin en collaboration pluridisciplinaire (spécialistes, généralistes, pédiatres). Le médecin (ou l'équipe) qui surveille les patients sous antipsychotiques doit avoir (et maintenir) une expertise suffisante pour le faire dans ces populations de patients.

Étant donné que les comorbidités et la polymédication associée sont présentes chez bon nombre de ces patients, l'apport d'un pharmacologue/pharmacien clinicien peut représenter une valeur ajoutée absolue.

Tant dans le cadre de la prévention que du traitement, l'attention nécessaire doit être portée à l'hygiène de vie : arrêt du tabagisme, alimentation saine (quantités correctes et non excessives), activité physique et sommeil suffisants. Un soutien numérique peut éventuellement être proposé (avis d'expert).

Le jury estime également qu'il doit y avoir un soutien suffisant pour les aidants non professionnels/aidants proches. Leur contribution au suivi continu de ces « patients sous antipsychotiques » est certainement nécessaire.

De plus, un personnel suffisamment formé doit être prévu dans les unités de soins où séjournent ces patients.

Et il est nécessaire de continuer à développer la pharmacologie clinique également en dehors des hôpitaux.

Et des efforts supplémentaires doivent être faits sur l'informatisation pour faciliter le suivi clinique et biologique transmurale.



7. Y a-t-il une différence entre la prise en charge des patients à domicile et en maison de repos ?

7.1. Y a-t-il une différence entre la prise en charge des patients à domicile et en maison de repos : en cas de symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) ?

En général, il est préférable que les patients atteints de démence soient soignés le plus longtemps possible à domicile. Ceci aurait un effet favorable sur l'évolution de la maladie mais cela représente aussi une charge pour l'aidant proche. Les patients dont les SCPD sont moins dérangeants et dont le score au Neuropsychiatric Inventory (NPI) est donc faible - quelle que soit l'intensité de la démence - seraient plus aptes à un séjour à domicile. Entourer l'aidant proche, lui fournir du soutien et une formation aurait une influence positive sur sa résilience et sur la qualité des soins apportés au patient.

Si rester à domicile devient trop compliqué, mieux vaut privilégier une admission dans un établissement spécialisé comme une maison de repos et de soins plutôt que d'augmenter le traitement médicamenteux. Il semble essentiel que le personnel des maisons de repos et de soins soit formé de manière adéquate pour s'occuper des personnes souffrant de démence ou de SCPD, afin qu'il puisse apporter un soutien non pharmacologique, associé ou non à des médicaments.

Une liaison avec un service gériatrique/psychiatrique spécialisé peut représenter une plus-value et permet d'éviter des actes pénibles pour le patient. Cette collaboration externe peut prendre la forme d'une téléconsultation, d'un passage en hôpital de jour, d'une consultation spécialisée sur place.

Si plusieurs dispensateurs de soins doivent communiquer, un dossier du patient documenté est essentiel. Quant aux antipsychotiques, les informations sur les effets indésirables potentiels sont pertinentes. Calculer les scores à l'aide d'échelles validées peut être utile. Il faut tenir compte du profil du patient pour interpréter le résultat. La programmation précoce des soins est un élément essentiel.

(GRADE C, recommandation forte)



7.2. Y a-t-il une différence entre la prise en charge des patients à domicile et en maison de repos ? En cas de délire ?

Le choix de l'approche pour gérer le syndrome confusionnel à domicile ou dans une maison de repos et de soins semble surtout être déterminé par la gravité du syndrome confusionnel (et de la détresse qui l'accompagne) et la cause sous-jacente. L'environnement de soins et la mesure dans laquelle d'autres interventions peuvent être proposées jouent aussi un grand rôle. L'utilisation de ces options à domicile ainsi que dans les centres de soins résidentiels dépend des connaissances et de la disponibilité de l'aidant proche, resp. de l'infirmier ainsi que du suivi médical et des solutions non médicamenteuses de remplacement disponibles.

(GRADE C, recommandation forte)

7.3. Y a-t-il une différence entre la prise en charge des patients à domicile et en maison de repos ? En cas d'agitation ?

L'utilisation d'antipsychotiques en cas d'agitation sévère n'est pas indiquée quand le patient est à domicile. Leur utilisation dans les maisons de repos et de soins dépend des connaissances et de la disponibilité de l'aidant proche, de l'infirmier ainsi que du suivi médical et des solutions non médicamenteuses de remplacement disponibles.

(GRADE C, recommandation forte)

7.4. Y a-t-il une différence entre la prise en charge des patients à domicile et en maison de repos ? En cas d'insomnie ?

Le risque de préjudice lié à l'utilisation d'antipsychotiques est plus élevé en cas d'utilisation prolongée et chez une population plus âgée, que les patients soient à domicile ou dans une maison de repos et de soins. Malheureusement le fait de ne pas recourir aux psychotropes, que le patient soit à domicile ou dans une maison de repos et de soins, dépend des connaissances et de la disponibilité de l'aidant proche et de l'infirmier ainsi que du suivi médical et des solutions non médicamenteuses de remplacement disponibles.

(GRADE C, recommandation forte)



Conclusion générale

En général, on peut dire :

- Que les preuves de l'effet des antipsychotiques en dehors de tout trouble psychiatrique grave sont peu nombreuses et que l'utilisation de ces produits hors indication peut présenter des inconvénients.
- Que l'utilisation hors indication d'antipsychotiques n'est possible qu'après une analyse approfondie de la situation du patient. Outre la situation du patient, il convient de tenir compte des attentes de l'entourage. Souvent ce dernier exerce une pression pour opter rapidement pour une approche pharmacologique. Quel est le concept diagnostique utilisé ? Quel sens le médecin traitant donne-t-il à ce concept ? Quelles causes sous-jacentes peuvent-elles être identifiées ? Voilà des questions tout aussi importantes à poser.
- Que lorsqu'on tente de soulager les plaintes, il est préférable de se concentrer sur la suppression des causes sous-jacentes plutôt que de travailler sur le symptôme/syndrome. Quand c'est possible, des options non médicamenteuses seront choisies. À ce propos, on veillera toujours à la sécurité du patient, de son entourage, de l'aidant proche et du médecin traitant (dans cet ordre).
- Que l'utilisation d'antipsychotiques peut uniquement être envisagée si aucune autre possibilité n'existe. Idéalement, le produit utilisé sera choisi en fonction de l'objectif thérapeutique poursuivi, des comorbidités éventuelles, des aspects relatifs à la sécurité ainsi que des propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques des produits. Il est important que le soignant connaisse bien ces propriétés.
- Que l'utilisation d'antipsychotiques pour les troubles discutés en réunion de consensus doit être limitée dans le temps - le moins longtemps possible - et que les conséquences pour le patient (tant sur le plan objectif que subjectif) et l'aidant proche doivent être surveillées. Il est important d'être attentif aux éventuels effets indésirables. Les soignants doivent envisager de réduire les antipsychotiques voire de les arrêter s'ils ne sont pas assez efficaces.
- Le jury regrette que les antipsychotiques soient souvent utilisés dans des situations où il n'y a pas d'assistance (trop peu de « mains au lit ») ou d'infrastructure adaptée. Malheureusement, les antipsychotiques sont parfois un dernier recours pour rendre une situation à domicile ou en institution faisable. La société échoue à cet égard. Le jury est d'avis que cette discussion ne doit pas se focaliser uniquement sur le prescripteur et que le problème doit être abordé de manière pluridisciplinaire aux niveaux micro, méso et macro.

Quant à l'utilisation d'antipsychotiques en cas de **SCPD**, le jury tire les conclusions suivantes.

- *En termes d'efficacité :*

Il existe peu de preuves scientifiques au sujet de l'utilisation d'antipsychotiques chez les personnes âgées. Ils peuvent être envisagés pour traiter des symptômes psychotiques modérés ou sévères, de l'agitation et/ou de l'agressivité sévère. Le rapport bénéfices/risques des antipsychotiques typiques (FGA) est défavorable. Les antipsychotiques atypiques (SGA) ont une action comparable voire supérieure à celle des antipsychotiques typiques (FGA) tout en ayant moins d'effets indésirables sur le plan neurologique et psychique.



- *En termes de sécurité :*

Chez les patients souffrant de démence et de SCPD, on note surtout des chutes, des troubles de la marche et le syndrome extrapyramidal. Le risque d'AVC et de mortalité serait également plus élevé. C'est la raison pour laquelle l'utilisation d'antipsychotiques en cas de SCPD doit rester limitée. La dose doit être la plus faible possible et la thérapie la plus courte possible. Il convient de prévoir un suivi toutes les semaines ou toutes les deux semaines. L'efficacité d'un traitement durant plus de 3 à 6 mois n'a pas été démontrée. L'arrêt brutal de la thérapie est déconseillé vu le risque d'effet rebond.

- *En termes de traitement à privilégier :*

Pour le choix de l'antipsychotique, il faut tenir compte du profil du patient.

Quant à l'utilisation d'antipsychotiques en cas de **syndrome confusionnel**, le jury tire les conclusions suivantes :

- *En termes d'efficacité :*

Il n'y a aucune preuve justifiant de faire une distinction entre antipsychotiques typiques (FGA) et antipsychotiques atypiques (SGA) pour un syndrome confusionnel de courte durée. Si les stratégies non médicamenteuses échouent et que la sécurité du patient et d'autres personnes est menacée, les guides de pratique accordent la préférence à l'utilisation de courte durée d'halopéridol avec réduction rapide de la dose, éventuellement combinée à des benzodiazépines. Le suivi de cette recommandation dépend en partie de facteurs contextuels, entre autres le choix du patient et les connaissances pharmacologiques nécessaires.

- *En termes de sécurité :*

L'augmentation de la dose et de la durée d'utilisation aggrave les effets indésirables des antipsychotiques. Comme ceux-ci sont en principe utilisés pendant une courte période en cas de syndrome confusionnel, ce sont surtout les effets indésirables à court terme qui sont importants : risque de symptômes extrapyramidaux et de dystonie (pour l'halopéridol) et d'allongement de l'intervalle QTc (pour les antipsychotiques atypiques (SGA)). La comorbidité avec la maladie de Parkinson ou la démence à corps de Lewy, un allongement de l'intervalle QTc dans les antécédents ou l'utilisation concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QTc ou un syndrome confusionnel chez des personnes âgées vulnérables imposent de choisir soigneusement le médicament.

- *En termes de traitement de prédilection :*

L'halopéridol (à faible dose et pour une durée limitée) est le premier choix ; il peut être remplacé par la rispéridone. Une administration par voie orale (en goutte ou en comprimé) est préférable ; l'option intramusculaire peut être envisagée en cas de syndrome confusionnel très grave.

Pour l'utilisation d'antipsychotiques en cas d'**agitation**, le jury tire les conclusions suivantes :

- *En termes d'efficacité :*

Il convient de préférer les benzodiazépines aux antipsychotiques étant donné leur meilleure acceptation subjective par le patient et leurs effets indésirables moindres. Les antipsychotiques peuvent être démarrés en cas d'échec des benzodiazépines ou de grave agitation.

- *En termes de sécurité :*

La sécurité des antipsychotiques est déduite du profil pharmacodynamique des produits mais comme dit précédemment, en cas d'agitation les benzodiazépines sont préférables aux antipsychotiques.



- *En termes de traitement de prédilection :*

Si on envisage de prescrire des antipsychotiques en cas d'agitation, l'olanzapine, l'halopéridol, la prométhazine ou le dropéridol sont les plus efficaces, sachant que l'halopéridol engendre le risque le plus élevé de symptômes extrapyramidaux et que le profil pharmacodynamique est déterminant. En cas d'agitation grave, une administration intramusculaire est préférable car le produit agira plus rapidement.

Pour l'utilisation d'antipsychotiques en cas d'**insomnie**, le jury tire les conclusions suivantes :

- *En termes d'efficacité :*

- D'un point de vue préventif, il est important de traiter l'insomnie chronique. La plupart des preuves plaident en faveur de la psychoéducation et des thérapies cognitivo-comportementales. On peut éventuellement envisager de prescrire des hypnotiques pour 28 jours maximum. Moyennant l'objectivation des troubles du sommeil, un traitement médicamenteux de plus longue durée est possible. On peut opter pour des antidépresseurs, des antihistaminiques ou - en dernier recours, pour une insomnie sévère réfractaire ne pouvant être traitée par aucun autre moyen conventionnel - pour des antipsychotiques vu les effets indésirables potentiels. Dans ce cas, en l'absence de problème psychiatrique, ce sont surtout les antipsychotiques typiques (FGA) de faible puissance et quelques antipsychotiques atypiques (SGA) qui sont recommandés. En cas de comorbidité psychiatrique, des antipsychotiques typiques (FGA) de forte puissance peuvent être envisagés.
- Il est préférable d'administrer les antipsychotiques pour l'insomnie à la dose la plus faible possible. Les preuves scientifiques sont limitées ; le jury recommande dès lors de toujours envisager l'arrêt après avoir surveillé leur action et les effets indésirables.
- Il n'existe probablement pas de tolérance pour les antipsychotiques. La prise du produit peut être arrêtée immédiatement si le patient a pris le produit pendant une courte durée seulement (moins de 6 semaines par exemple). En cas de prise plus longue, mieux vaut envisager de réduire progressivement la dose à raison de - 25 % toutes les semaines ou toutes les 2 semaines afin d'éviter l'effet rebond. Entretemps, il faut conseiller aux patients des approches non pharmacologiques pour combattre les troubles du sommeil.

- *En termes de sécurité :*

Comme la dose d'antipsychotiques suggérée en cas d'insomnie est faible, il n'y a généralement pas d'effet indésirable grave. Ceux dont il faut surtout tenir compte sont une impression de « gueule de bois », la bouche sèche, une prise de poids et une augmentation du taux de prolactine. Le risque d'accoutumance et d'abus est faible.

- *En termes de traitement de prédilection :*

Quand les antipsychotiques sont utilisés pour traiter l'insomnie, il est préférable de les prendre par voie orale.

Le jury trouve le tableau sur les **principales indications** des différents antipsychotiques, soumis par l'expert (Constant), très intéressant :

Principales indications

Antipsychotiques typiques sédatifs (chlorprothixène, clotiapine, lévomépromazine, pipampérone, promazine, zuclopenthixol)

Troubles psychotiques



Agitation psychotique : angoisse liée à une psychose, voire angoisse sévère, troubles du sommeil liés à des troubles psychotiques

Antipsychotiques typiques incisés (halopéridol)

Troubles psychotiques aigus et traitement d'entretien

Agitation psychotique

Episode maniaque aigu

Etat confusionnel, état d'agitation lors de troubles mentaux organiques (ou de sevrage alcoolique ne répondant pas aux benzodiazépines)

Hyperkinésies (tics nerveux, chorée de Huntington ou de Sydenham, syndrome de Gilles de la Tourette)

Antipsychotiques atypiques

Clozapine

Schizophrénie résistante au traitement

Effets indésirables neurologiques et incontrôlables sous forme de réactions extrapyramidales ou de dyskinésies tardives

Risperidone

Schizophrénies et autres troubles psychotiques, y compris traitement d'entretien

Episodes maniaques aigus du trouble bipolaire, en monothérapie ou en association avec des stabilisateurs de l'humeur ou des benzodiazépines

Symptômes psychotiques ou agressivité lors de démences

Certains troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent ou l'adulte ayant un retard mental ou autisme

Olanzapine

Schizophrénie et autres troubles psychotiques, y compris le traitement d'entretien

Agitation et troubles du comportement chez les patients souffrant de schizophrénie ou d'un épisode maniaque (pour la forme I.M.)

Episodes maniaques aigus du trouble bipolaire, en monothérapie ou en association avec le lithium ou le valproate

Prophylaxie des récurrences chez les patients souffrant de trouble bipolaire dont l'épisode maniaque aigu a répondu à l'olanzapine (limité à 12 mois)

Amisulpride

Schizophrénie et autres troubles psychotiques, y compris le traitement d'entretien

Quetiapine

Schizophrénie et autres troubles psychotiques, y compris le traitement d'entretien

Episodes maniaques du trouble bipolaire, en monothérapie (durant 12 semaines) ou en association avec le lithium ou le valproate (durant 3 à 6 semaines)

Episodes dépressifs du trouble bipolaire

Prévention de la récurrence du trouble bipolaire

Seroquel XR® est indiqué pour le traitement d'augmentation du trouble dépressif unipolaire, après échec d'un traitement antidépresseur en monothérapie.

Sertindole

Schizophrénie, en cas de réponse thérapeutique insuffisante et/ou une intolérance à au moins un autre antipsychotique



Aripiprazole

Stabilisation et prévention d'épisodes maniaques aigus du trouble bipolaire
Schizophrénie

Palipéridone

Schizophrénie

Asenapine

Episodes maniaques aigus du trouble bipolaire de type I