



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 complet (version longue)

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 complet (version longue)

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	4
i.1. Méthodologie de la réunion de consensus.....	6
i.2. GRADE.....	7
i.3. Aperçu des questions	8
i.4. Définitions.....	10
i.5. Aperçu des spécialités	16
i.6. Remarques préliminaires du jury	17
i.7. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe bibliographique	18
i.7.1. Portée de la revue.....	18
i.7.2. Guides de pratique clinique	19
i.7.3. Symptômes comportementaux et psychologiques dans la démence (SCPD)	19
i.7.3.1. Efficacité	19
i.7.3.2. Sécurité.....	21
i.7.3.3. Déprescription des antipsychotiques	22
i.7.3.4. Commentaires supplémentaires du comité de lecture	22
i.7.4. Insomnie	23
i.7.5. Délire	23
i.7.6. Sécurité des antipsychotiques chez les enfants et les jeunes.....	25
i.8. Chiffres sur les antipsychotiques (Van de Casteele 2022)	27
i.8.1. Source chiffres	27
i.8.2. Discussion et conclusion	27
i.8.3. Tableau Antipsychotiques en chiffres	28
Partie 1. Introduction générale aux antipsychotiques.....	31
1.1. Quelles sont les propriétés pharmacologiques des antipsychotiques typiques (1 ^{re} génération) et atypiques (2 ^e génération) ?	32
1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?	32
1.1.2. Avis de l'expert (Constant 2022) (texte complet voir Brochure orateurs)	32
1.1.3. Conclusion du jury	32
1.2. Y a-t-il des différences pertinentes entre les antipsychotiques atypiques ?	34
1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?	34
1.2.2. Avis de l'expert (Constant 2022) (texte complet voir Brochure orateurs)	34
1.2.3. Conclusion du jury	35
1.3. Quels sont les principaux groupes d'effets indésirables ayant une pertinence clinique ?	37
1.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?	37
1.3.2. Avis de l'expert (Constant 2022) (texte complet voir Brochure orateurs)	41
1.3.2.1. Quels sont les principaux groupes d'effets indésirables ayant une pertinence clinique ?	41
1.3.2.1.1. Effets indésirables antidopaminergiques.....	41
1.3.2.1.2. Effets indésirables antisérotoninergiques.....	45
1.3.2.1.3. Effets indésirables anticholinergiques	45
1.3.2.1.4. Effets indésirables antihistaminergiques	45
1.3.2.1.5. Effets indésirables antiadrénergiques.....	46
1.3.2.1.6. Effets indésirables métaboliques, cardiovasculaires, hématologiques.....	46
1.3.3. Conclusion du jury	47
Partie 2. Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD)	50
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 ?.....	51
2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?	51
2.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?	51

2.1.1.2.	Que disent les études ?	52
2.1.1.2.1.	SGA versus placebo pour les SCPD.....	52
2.1.1.2.1.1.	Aripiprazole versus placebo	52
2.1.1.2.1.2.	Asénapine versus placebo	53
2.1.1.2.1.3.	Clozapine versus placebo	53
2.1.1.2.1.4.	Olanzapine versus placebo.....	53
2.1.1.2.1.5.	Palipéridone versus placebo	53
2.1.1.2.1.6.	Quétiapine versus placebo.....	54
2.1.1.2.1.7.	Rispéridone versus placebo	54
2.1.1.2.1.8.	Sertindole versus placebo	55
2.1.1.2.2.	SGA versus halopéridol pour les SCPD.....	55
2.1.1.2.3.	SGA versus SGA pour les SCPD.....	55
2.1.1.2.3.1.	Rispéridone versus olanzapine.....	55
2.1.1.2.3.2.	Rispéridone versus quétiapine.....	56
2.1.2.	Avis de l'expert (Peeters 2022) (<i>texte complet voir Brochure orateurs</i>).....	57
2.1.2.1.	Les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD), faut-il prescrire ou proscrire les antipsychotiques ?	57
2.1.2.2.	Prise en charge médicamenteuse	58
2.1.2.2.1.	Indications de prescription des antipsychotiques.....	58
2.1.2.2.2.	Avant de prescrire.....	58
2.1.3.	Conclusion du jury	59
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>	60
2.2.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	60
2.2.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	60
2.2.1.1.	Que disent les études ?	61
2.2.1.2.1.	Sécurité : accidents vasculaires cérébraux.....	61
2.2.1.2.1.1.	SGA versus placebo pour les SCPD	61
2.2.1.2.2.	Sécurité : mortalité	63
2.2.1.2.2.1.	SGA versus placebo pour les SCPD.....	63
2.2.1.2.2.2.	SGA versus halopéridol pour les SCPD	65
2.2.1.2.2.3.	SGA versus SGA pour les SCPD	65
2.2.1.2.3.	Sécurité : symptômes extrapyramidaux	66
2.2.1.2.3.1.	SGA versus placebo pour les SCPD.....	66
2.2.1.2.3.2.	SGA versus halopéridol pour les SCPD	68
2.2.1.2.3.3.	SGA versus SGA pour les SCPD	68
2.2.1.2.4.	Sécurité : Chutes	69
2.2.1.2.4.1.	SGA versus placebo pour les SCPD	69
2.2.1.2.4.2.	SGA versus halopéridol pour les SCPD	70
2.2.1.2.4.3.	SGA versus SGA pour les SCPD	70
2.2.1.2.5.	Sécurité : effets indésirables endocriniens (diabète, hyperprolactinémie)	71
2.2.1.2.5.1.	SGA versus placebo pour les SCPD.....	71
2.2.1.2.5.2.	SGA versus halopéridol pour les SCPD	71
2.2.1.2.5.3.	SGA versus SGA pour les SCPD	72
2.2.1.2.5.4.	Études observationnelles : diabète induit par les antipsychotiques	73
2.2.1.2.6.	Sécurité : infections des voies urinaires.....	73
2.2.1.2.6.1.	SGA versus placebo pour les SCPD.....	73
2.2.1.2.6.2.	SGA versus halopéridol pour les SCPD	74
2.2.1.2.6.3.	SGA versus SGA pour les SCPD	75
2.2.1.3.	Informations de sécurité supplémentaires provenant d'autres sources (CBIP, Martindale The complete drug reference, 39th edition)	75
2.2.2.	Avis de l'expert (De Cock 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	82
2.2.2.1.	Sécurité lors de l'utilisation d'antipsychotiques dans le cadre des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD)	82
2.2.2.1.1.	Cadre général de la sécurité d'utilisation des antipsychotiques.....	82

2.2.2.1.2. Effets indésirables spécifiques des antipsychotiques typiques dans la prise en charge des SCPD .	83
2.2.2.1.3. Effets indésirables spécifiques des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge des SCPD	85
2.2.2.1.4. Comparaison des principaux effets indésirables entre les antipsychotiques typiques et atypiques dans le cadre du traitement des SCPD	88
2.2.2.1.5. Les caractéristiques de la population influencent la sécurité de l'utilisation des antipsychotiques chez les personnes atteintes de démence.....	89
2.2.2.1.6. Résumé général : sécurité.....	91
2.2.3. Conclusion du jury	92
2.3. Y a-t-il des recommandations spécifiques sur la déprescription d'antipsychotiques dans le traitement des SCPD ?	94
2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?	94
2.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?	94
2.3.1.2. Que disent les études ?	95
2.3.2. Avis de l'expert	97
2.3.2.1. De Cock (De Cock 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs).....	97
2.3.2.1.1. Recommandations sur la diminution progressive (déprescription-tapering) des antipsychotiques dans le cadre des SCPD.....	97
2.3.2.1.1.1. Pourquoi diminuer progressivement ?.....	97
2.3.2.1.1.2. Stratégie de diminution progressive	98
2.3.2.1.1.3. Le schéma de diminution progressive peut répondre à différents régimes.....	99
2.3.2.1.1.4. Effets indésirables de l'arrêt progressif des antipsychotiques	100
2.3.2.1.1.5. Taux de réussite de la diminution progressive du traitement	100
2.3.2.2. Peeters (Peeters 2022) (texte complet voir Brochure orateurs)	102
2.3.3. Conclusion du jury	103
2.4. En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel (produit, voie d'administration) dans le traitement des SCPD ?	104
2.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?	104
2.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?	104
2.4.1.1. Que disent les études ?	105
2.4.2. Avis de l'expert (Peeters 2022) (texte complet voir Brochure orateurs).....	105
2.4.2.1. Avant de prescrire	105
2.4.2.2. Quel antipsychotique prescrire ?	106
2.4.2.3. Comment prescrire ?	108
2.4.3. Conclusion du jury	109
Partie 3. Délire et agitation	110
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 ?	111
3.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?	111
3.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?	111
3.1.1.1.1. Antipsychotiques dans la prise en charge du délire.....	111
3.1.1.1.2. Sécurité et effets indésirables des antipsychotiques lors du délire	112
3.1.1.1.3. Médication antipsychotique préférentielle	112
3.1.1.2. Que disent les études ?	113
3.1.1.2.1. Antipsychotiques versus non-antipsychotiques/placebo	113
3.1.1.2.2. SGA versus FGA.....	114
3.1.1.2.3. SGA versus SGA.....	115
3.1.2. Avis de l'expert (De Fruyt 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	116
3.1.3. Conclusion du jury	116
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 ?	118
3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?	118
3.2.2. Avis de l'expert (De Fruyt 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	118
3.2.3. Conclusion du jury	118

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 ?	119
3.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?	119
3.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?	119
3.3.1.2. Que disent les études ?	119
3.3.1.2.1. Antipsychotiques versus non-antipsychotiques/placebo	119
3.3.1.2.2. SGA versus FGA	121
3.3.1.2.3. SGA versus SGA	122
3.3.2. Avis de l'expert	122
3.3.2.1. Constant (Constant 2022) (texte complet voir Brochure orateurs)	122
3.3.2.2. De Fruyt (De Fruyt 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	123
3.3.3. Conclusion du jury	124
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 ?	125
3.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?	125
3.4.2. Avis de l'expert (De Fruyt 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	125
3.4.3. Conclusion du jury	125
3.5. En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel (produit, voie d'administration) dans le traitement du délire ?	126
3.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?	126
3.5.1.1. Que disent les guides de pratique ?	126
3.5.1.2. Que disent les études ?	127
3.5.2. Avis de l'expert (De Fruyt 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	127
3.5.3. Conclusion du jury	127
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 ?	128
3.6.1. Que dit l'étude de la littérature ?	128
3.6.2. Avis de l'expert (De Fruyt 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	128
3.6.3. Conclusion du jury	128
Partie 4. Insomnie	129
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 ?	130
4.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?	130
4.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?	130
4.1.1.2. Que disent les études ?	130
4.1.1.2.1. Antipsychotiques typiques	130
4.1.1.2.1.1. Halopéridol versus placebo/comparateur actif	130
4.1.1.2.2. Antipsychotiques atypiques	131
4.1.1.2.2.1. SGA versus placebo/comparateur actif pour l'insomnie	131
4.1.2. Avis de l'expert (Van Gastel 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	131
4.1.2.1. Antipsychotiques typiques	131
4.1.2.2. Antipsychotiques atypiques	133
4.1.3. Conclusion du jury	136
4.2. Efficacité : Recommandations sur la durée du traitement de l'insomnie ?	138
4.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?	138
4.2.2. Avis de l'expert (Van Gastel 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	138
4.2.3. Conclusion du jury	139
4.3. Efficacité : Recommandations sur la déprescription dans le cadre du traitement de l'insomnie ?	140
4.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?	140
4.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?	140
4.3.1.2. Que disent les études ?	140
4.3.2. Avis de l'expert (Van Gastel 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	141
4.3.3. Conclusion du jury	141

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 ?.....	141
4.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?	141
4.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?	141
4.4.1.2. Que disent les études ?	142
4.4.2. Avis de l'expert (Van Gastel 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs).....	142
4.4.3. Conclusion du jury	143
4.5. Quelle est la place des antipsychotiques par rapport aux autres classes thérapeutiques dans le traitement médicamenteux de l'insomnie ?	143
4.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?	143
4.5.1.1. Que disent les guides de pratique ?	143
4.5.1.2. Que disent les études ?	144
4.5.2. Avis de l'expert (Van Gastel 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs).....	144
4.5.3. Conclusion du jury	145
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 ?	145
4.6.1. Que dit l'étude de la littérature ?	145
4.6.2. Avis de l'expert	145
4.6.3. Conclusion du jury	145
Partie 5. Sécurité des enfants et des jeunes	146
5.1. Que dit l'étude de la littérature ?	147
5.1.1. Que disent les guides de pratique ?	147
5.1.2. Que disent les études ?	147
5.1.2.1. Antipsychotiques versus témoins.....	147
5.1.2.2. FGA versus SGA	148
5.1.2.3. FGA versus placebo	149
5.1.2.4. SGA versus placebo	149
5.1.2.5. SGA versus SGA	151
5.1.2.5.1. Aripiprazole versus olanzapine	151
5.1.2.5.2. Aripiprazole versus rispéridone	152
5.1.2.5.3. Aripiprazole versus quétiapine	153
5.1.2.5.4. Aripiprazole versus rispéridone	154
5.1.2.5.5. Clozapine versus olanzapine	155
5.1.2.5.6. Olanzapine versus quétiapine.....	156
5.1.2.5.7. Olanzapine versus rispéridone.....	157
5.1.2.5.8. Quétiapine versus rispéridone.....	159
5.1.3. Informations de sécurité supplémentaires (chez les enfants) provenant d'autres sources (CBIP, Martindale The complete drug reference, 39th edition)	161
5.2. Avis de l'expert (Steyaert 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs).....	162
5.2.1. Commentaires sur (les résultats de) l'étude de la littérature.....	162
5.2.2. Informations supplémentaires étayées éventuelles.....	162
5.2.3. Avis sur les éventuelles incohérences entre les données et la pratique	163
5.2.4. Réponses aux questions en suspens.....	163
5.2.5. Extraits des données de la littérature citées par l'expert	163
5.3. Conclusion du jury	166
5.3.1. Quelles sont les indications des antipsychotiques chez les enfants et les jeunes (jusqu'à 16 ans) ?	166
5.3.2. Y a-t-il des aspects spécifiques de sécurité chez les enfants et les jeunes (jusqu'à 16 ans) ?.....	167
5.3.3. Quel monitoring est nécessaire chez les enfants et les jeunes ?	167
Partie 6. Monitoring	170
6.1. Quels sont les paramètres médicaux à surveiller ? Seulement cliniques ou aussi à l'aide d'examen techniques (en laboratoire) ?	171
6.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?	171
6.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?	171

6.1.1.2.	Que disent les études ?	172
6.1.2.	Avis de l'expert (Bouckaert 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>).....	172
6.1.2.1.	Paramètres cliniques	172
6.1.2.1.1.	Indication	172
6.1.2.1.2.	Durée de la prescription	173
6.1.2.1.3.	Monitoring lors de l'arrêt (progressif)	173
6.1.2.1.4.	Action (réaction partielle/réaction/rémission)	173
6.1.2.1.5.	Effets indésirables.....	173
6.1.2.2.	Examens (de laboratoire) techniques.....	174
6.1.3.	Conclusion du jury	176
6.2.	<i>Quelle devrait être la fréquence de ces monitorings ?</i>	176
6.2.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	176
6.2.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	176
6.2.1.2.	Que disent les études ?	177
6.2.2.	Avis de l'expert (Bouckaert 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>).....	177
6.2.3.	Conclusion du jury	177
6.3.	<i>Quel est le rôle des différentes professions en soins de santé dans le suivi de ces traitements avec les antipsychotiques ?</i>	178
6.3.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	178
6.3.2.	Avis de l'expert (Bouckaert 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>).....	178
6.3.3.	Conclusion du jury	179
Partie 7.	Y a-t-il une différence entre la prise en charge des patients à domicile et en maison de repos ?	181
7.1.	<i>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) ?</i>	182
7.1.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	182
7.1.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	182
7.1.1.2.	Que disent les études ?	183
7.1.2.	Avis de l'expert	183
7.1.2.1.	Peeters (Peeters 2022) (<i>texte complet voir Brochure orateurs</i>)	183
7.1.2.2.	De Cock (De Cock 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>).....	185
7.1.2.2.1.	Patients atteints de SCPD : approche à domicile versus approche dans une maison de repos et de soins 185	
7.1.2.2.1.1.	Approche à domicile	185
7.1.2.2.1.2.	Approche dans les maisons de repos et de soins.....	186
7.1.2.2.1.3.	Les comptes rendus et la communication, piliers de la réussite de la cogestion.....	186
7.1.3.	Conclusion du jury	186
7.2.	<i>Y a-t-il une différence entre la prise en charge des patients à domicile et en maison de repos ? En cas de délire ?</i>	187
7.2.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	187
7.2.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	187
7.2.1.2.	Que disent les études ?	188
7.2.2.	Avis de l'expert (De Fruyt 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	188
7.2.3.	Conclusion du jury	188
7.3.	<i>Y a-t-il une différence entre la prise en charge des patients à domicile et en maison de repos ? En cas d'agitation ?</i>	188
7.3.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	188
7.3.2.	Avis de l'expert (De Fruyt 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	189
7.3.3.	Conclusion du jury	189
7.4.	<i>Y a-t-il une différence entre la prise en charge des patients à domicile et en maison de repos ? En cas d'insomnie ?</i>	189
7.4.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	189
7.4.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	189
7.4.1.2.	Que disent les études ?	189

7.4.2. Avis de l'expert (Van Gastel 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>).....	189
7.4.3. Conclusion du jury	190
CONCLUSION GÉNÉRALE	191
BIBLIOGRAPHIE	196

Liste des abréviations

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
AIT	Accident ischémique transitoire
AP	Antipsychotique(s)
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AVC	Accident vasculaire cérébral
BPSD	Behavioral and psychological symptoms of dementia
BZ	Benzodiazépine
BZRA	Benzodiazepine receptor agonist
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
CK	Créatine-kinase
CYP	Enzyme cytochrome P450
DA	Démence d'Alzheimer
DBS	Deep brain stimulation
DCL	Démence à corps de Lewy
DDD	Defined Daily Dose
DFT	Démence frontotemporale
DM	Différence moyenne
DP	Démence de Parkinson
DT	Dyskinésie tardive
DV	Démence vasculaire
EBM	Médecine Factuelle (Evidence-Based Medicine)
ECG	Electrocardiogramme
EMA	European Medicines Agency
Ephor	Centre d'Expertise en matière de Pharmacothérapie pour la Personne âgée
EPS	Extrapyramidal symptoms (Symptômes extrapyramidaux)
ES	Efficacité du sommeil
FDA	Food and Drug Administration
FGA	First generation antipsychotic(s) (antipsychotiques de 1 ^{re} génération ou antipsychotiques typiques)
GDG	Groupe d'élaboration des lignes directrices (Guideline development group)
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Intervalle de confiance
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de masse corporelle
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
ITT	Analyse intention to treat



IV	Intraveineuse
kg	Kilogramme
KTT	Key Therapeutic Topic
LS	Latence du sommeil
MA	Maladie d'Alzheimer
MA	Méta-analyse
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MCC	Médecin Coordinateur et Conseiller
mg	Milligramme (10^{-3} g)
MMSE	Mini Mental Status Exam
MRS	Maison de repos et de soins
MSA	Atrophie multisystématisée
n	Nombre de patients
N	Nombre d'études
NPI	Inventaire neuropsychiatrique (Neuropsychiatric inventory)
NPI-NH	Neuropsychiatric Inventory, Nursing Home
NR	Not reported
NS	Not statistically significant
NVAVG	Nederlandse vereniging van artsen voor verstandelijk gehandicapten
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OR	Odds Ratio
PLM	Mouvements périodiques des jambes (Periodic Limb Movements)
PSG	Polysomnographie
PSP	Paralysie supranucléaire progressive
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
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RCT	Etude clinique randomisée (Randomized Controlled Trial)
REM	Rapid eye movement
RLS	Syndrome des jambes sans repos (restless legs syndrome)
ROB	Risk of bias
RR	Risque relatif (Relative risk)
SCPD	Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (BPSD : Behavioral and psychological symptoms of dementia)
SGA	Second generation antipsychotic(s) (antipsychotiques de 2e génération ou antipsychotiques atypiques)
SMD	Différence moyenne standardisée (standard mean difference)
SNP	Symptômes neuropsychiatriques
SS	Statistiquement significatif
SUCRA	Surface under the cumulative ranking curve
SWS	Slow wave sleep
T _{1/2}	Demi-vie
T _{max}	Temps moyen pour que le médicament atteigne la concentration plasmatique maximale (C _{max})
TDAH	Trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TSPT	Trouble de stress post-traumatique
TST	Temps de sommeil total
UK	United Kingdom (Royaume-Uni)
USA	United States of America (États-Unis)

USI	Unité de soins intensifs
WASO	Temps de réveil pendant la nuit (Wake after sleep onset)

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).



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 questions

(Ctrl + clic sur la question pour accéder directement au chapitre correspondant)

1. Introduction générale aux antipsychotiques :

- 1) [Quelles sont les propriétés pharmacologiques des antipsychotiques typiques \(première génération\) et atypiques \(deuxième génération\) ?](#)
- 2) [Y a-t-il des différences pertinentes entre les antipsychotiques atypiques ?](#)
- 3) [Quels sont les principaux groupes d'effets indésirables ayant une pertinence clinique ?](#)

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

- 1) Efficacité :
 - a. [Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement des SCPD ?](#)
 - b. [Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement des SCPD ?](#)
- 2) Sécurité :
 - a. [Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement des SCPD ?](#)
 - b. [Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement des SCPD ?](#)
- 3) [Y a-t-il des recommandations spécifiques sur la déprescription d'antipsychotiques dans le traitement des SCPD ?](#)
- 4) [En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel \(produit, voie d'administration\) dans le traitement des SCPD ?](#)

3. Délire² et agitation³ :

- 1) Efficacité :
 - a. [Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement du délire ?](#)
 - b. [Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement du délire ?](#)
 - c. [Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'agitation ?](#)
 - d. [Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'agitation ?](#)
- 2) Sécurité :
 - a. [Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement du délire ?](#)
 - b. [Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement du délire ?](#)
 - c. [Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'agitation ?](#)
 - d. [Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'agitation ?](#)
- 3) En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel (produit, voie d'administration)
 - a. [dans le traitement du délire ?](#)
 - b. [dans le traitement de l'agitation ?](#)

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'.



4. Insomnie :

- 1) Efficacité :
 - a. [Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'insomnie ?](#)
 - b. [Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'insomnie ?](#)
 - c. [Recommandations sur la durée du traitement de l'insomnie ?](#)
 - d. [Recommandations sur la déprescription dans le cadre du traitement de l'insomnie ?](#)
- 2) Sécurité :
 - a. [Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'insomnie ?](#)
 - b. [Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'insomnie ?](#)
- 3) [Quelle est la place des antipsychotiques par rapport aux autres classes thérapeutiques dans le traitement médicamenteux de l'insomnie ?](#)
- 4) [En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel \(produit, voie d'administration\) pour le traitement médicamenteux de l'insomnie ?](#)

5. Sécurité des enfants et des jeunes :

- 1) [Quelles sont les indications des antipsychotiques chez les enfants et les jeunes \(jusqu'à 16 ans\) ?](#)
- 2) [Y a-t-il des aspects spécifiques de sécurité chez les enfants et les jeunes \(jusqu'à 16 ans\) ?](#)
- 3) [Quel monitoring est nécessaire chez les enfants et les jeunes ?](#)

6. Monitoring :

- 1) [Quels sont les paramètres médicaux à surveiller ? Seulement cliniques ou aussi à l'aide d'exams techniques \(en laboratoire\) ?](#)
- 2) [Quelle devrait être la fréquence de ces monitorings ?](#)
- 3) [Quel est le rôle des différentes professions en soins de santé dans le suivi de ces traitements avec les antipsychotiques ?](#)

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

- 1) [En cas de symptômes comportementaux et psychologiques de la démence \(SCPD\) ?](#)
- 2) [En cas de délire ?](#)
- 3) [En cas d'agitation ?](#)
- 4) [En cas d'insomnie ?](#)



i.4. Définitions

Agitation

A la recherche de définitions le jury trouve les descriptions suivantes acceptables :

- DSM-5 :

Psychomotor agitation (technical definition DSM 5)

Excessive motor activity associated with a feeling of inner tension. The activity is usually nonproductive and repetitious and consists of behaviors such as pacing, fidgeting, wringing of the hands, pulling of clothes, and inability to sit still.

Traduction : **Agitation psychomotrice**

Activité motrice excessive associée à une sensation de tension intérieure. L'activité est généralement non productive et répétitive et consiste en des comportements tels que faire les cent pas, s'agiter, se tordre les mains, tirer des vêtements et être incapable de rester assis.

- <http://ictodementie.weebly.com/bpsd.html> (en néerlandais) (Traduction)

L'*agitation* est une agitation intérieure générale conduisant à un comportement inefficace, à fort caractère répétitif.

Exemples :

- *agitation motrice* : marcher continuellement, être incapable de rester assis ou allongé, faire claquer les portes, taper sur la table, tout renverser
- *agitation verbale* : parler continuellement, marmonner
- *agitation vocale* : hurlements, cris, cris, chants, production de sons (stéréotypés)

Agression

A la recherche de définitions le jury trouve les descriptions suivantes acceptables :

- La définition trouvée – en néerlandais - à <http://ictodementie.weebly.com/bpsd.html>:

Traduction :

L'agression peut être décrite comme un comportement violent.

Exemples :

- *agression verbale* : injures, jurons, accusations, menaces
 - *comportement agressif* : frapper, pousser, donner des coups de pied, vandaliser, lancer des objets, faire des gestes menaçants, automutilation, résistance agressive aux soins d'hygiène.
- Aggression and Violence : Definitions and Distinctions Johnie J. Allen and Craig A. Anderson Iowa State University, USA

Version ultracourte :

Aggression is most commonly defined as a behavior that is intended to harm another person who is motivated to avoid that harm (Bushman & Huesmann, 2010; DeWall, Anderson, & Bushman, 2012).



Traduction : L'agression est généralement définie comme un comportement destiné à nuire à une autre personne qui est motivée à éviter ce dommage. (Bushman et Huesmann, 2010 ; DeWall, Anderson et Bushman, 2012).

Version légèrement étendue :

Several key characteristics that help to distinguish aggression from other phenomena:

First, aggression is an observable behavior—not a thought or feeling.

Second, the act must be intentional and be carried out with the goal of harming another.

Third, aggression involves people, meaning that damaging inanimate objects (e.g., kicking a wall, smashing plates, or pounding one's fists on a table) is not considered aggression *unless* it is carried out with the intention of harming another person (e.g., slashing the tires on your enemy's car).

Finally, the recipient of the harm must be motivated to avoid that harm.

Traduction : Quelques caractéristiques importantes qui aident à distinguer l'agressivité d'autres phénomènes :

Premièrement, l'agressivité est un comportement visible – et non une pensée ou un sentiment.

Deuxièmement, l'acte doit être intentionnel et accompli dans le but de nuire à autrui.

Troisièmement, l'agression concerne les humains, ce qui signifie qu'endommager des objets (par exemple, donner des coups de pied dans un mur, casser des assiettes ou frapper du poing sur une table) n'est pas considéré comme une agression à moins que cela ne soit fait avec l'intention de nuire à une autre personne (par exemple, crever les pneus de la voiture de votre ennemi).

Enfin, le destinataire du dommage cherche à éviter ce dommage.

Délire/Syndrome confusionnel

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 ses réponses aux questions posées le jury utilisera donc « syndrome confusionnel ».

Source :

https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/delier?anchor=delier_delier_bij_parkinson_lewy_body_dementie (NHG-Standaard Delier. Eerste herziening. 2014., American Psychiatric Association. DSM-5. Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen. 2014)

Traduction : Le syndrome confusionnel est une affection neuropsychiatrique courante caractérisée par :

- a. Une perturbation de la conscience (diminution de la conscience de l'environnement) et une perturbation de l'attention (diminution de la capacité à diriger, concentrer, retenir ou déplacer l'attention) et
- b. Changement aigu (en heures ou en jours) du niveau pré-morbide de conscience et d'attention, et symptômes fluctuants (généralement les symptômes sont plus prononcés le soir et la nuit que pendant la journée) ;
- c. Une altération supplémentaire de la cognition (mémoire, orientation, langage, fonctions visuospatiales) ou le développement d'un trouble de la perception (hallucinations).

Les symptômes des critères « a » et « c » ne doivent pas être dus à un trouble neurocognitif préexistant ou en développement (tel que la démence) et ne doivent pas survenir dans le contexte d'un niveau de conscience sévèrement diminué (tel qu'un coma).

**Remarques du jury :**

Le groupe bibliographique a quelques réserves (dans l'étude de la littérature) sur la définition du 'délire/syndrome confusionnel'

1. Aux p.93 et 96 : « Notons que la définition du délire a varié d'une étude à l'autre. »
2. Et à la p.93 et 95 : « Divers outils et différentes définitions et seuils ont été utilisés pour les critères de jugement, la sévérité et la résolution du délire, et les critères de jugement ont été évalués à divers moments. »

Déprescription

Une abstention de prescription, appelée déprescription (sans définition consensuelle universelle de ce terme), est recherchée afin de diminuer le risque iatrogénique lié à cette polymédication plus particulièrement encore quand elle est inappropriée (P. Chevalier <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2099>)

Efficacité théorique, Efficacité réelle/Efficacité clinique ou pratique, Efficience

Efficacité (en général)

La qualité traduisant l'aptitude qu'a une intervention à produire les effets que l'on attend. (Dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al. ; 1996)

Efficacité théorique

Le concept « **efficacité théorique** » (« **efficacy** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept « **efficacité réelle** » (« **effectiveness** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient. Le terme « utilité » est parfois utilisé pour désigner cette efficacité dans la réalité de la pratique.

Efficience

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'« **efficience** » d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficience est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.



Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à l'alternative actuellement la plus efficiente, faute de quoi, on augmenterait l'efficacité de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

Evidence based medicine

Définition de Evidence Based Medicine (EBM) : "le dispensateur de soin affine ses connaissances et sa pratique clinique aux moyens d'éléments probants (evidence) et tient compte des besoins et des choix individuels du patient." (Sackett 1996)

Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée* (synonyme : *le risque*) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

Insomnie chronique

Source : Van Gastel 2022 (traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#))

En résumé, les critères diagnostiques du trouble « insomnie chronique » (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux-5, Classification internationale des troubles du sommeil-3) consistent en une insatisfaction quant à la quantité ou à la qualité du sommeil accompagnée de plaintes de difficulté à s'endormir et/ou à rester endormi et/ou à se réveiller tôt, associé à des troubles du fonctionnement tels qu'une altération des fonctions cognitives, de la fatigue, des troubles de l'humeur/irritabilité. Les troubles du sommeil et les plaintes associées surviennent au moins trois fois par semaine et sont présents depuis au moins trois mois.

Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées. Pour les faibles prévalences (<5%) en situation non épidémique, on peut estimer la prévalence par l'équation : $P = I \times D_m$, soit prévalence égale l'incidence multipliée par la durée moyenne de la maladie.



SCPD (Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence)

A la recherche de définitions le jury trouve les descriptions suivantes acceptables :

- Dans le texte de l'expert Anne Peeters (Peeters 2022) (*texte complet voir [Brochure orateurs](#)*) le jury lit :

L'International Psychogeriatric Association (IPA) définit les SCPD comme des symptômes de distorsions de la perception, du contenu de la pensée, de l'humeur ou du comportement fréquemment observés chez les personnes présentant une démence (Benoit 2005). Leur survenue est souvent inopinée et peu prévisible. Ils sont principalement épisodiques et fluctuants en intensité. Ils sont, en général, les symptômes les plus envahissants, les plus épuisants à gérer pour les aidants et les équipes et les plus difficiles à supporter pour les autres patients ou résidents. Mais surtout, ils altèrent la qualité de vie de la personne qui en souffre.

Les SCPD sont classés selon le type d'expression :

- troubles affectifs et émotionnels : apathie, anxiété, dépression...
- troubles psychotiques : hallucinations (principalement visuelles), délire (persécution, paranoïa) ...
- troubles du comportement : opposition, agitation, agressivité, impulsivité, déambulation, désinhibition, comportements vocaux inadaptés...
- troubles des fonctions élémentaires : sommeil, continence...

Ce classement a un intérêt diagnostique et thérapeutique pratique.

Les symptômes sont variables dans le temps et sont fréquemment associés entre eux. (Benoit 2005)

- Le jury peut également se déclarer d'accord avec la description suivante, disponible sur www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3345875/ :

Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), also known as neuropsychiatric symptoms, represent a heterogeneous group of non-cognitive symptoms and behaviors occurring in subjects with dementia. BPSD constitute a major component of the dementia syndrome irrespective of its subtype.

Author : Joaquim Cerejeira, Luísa Lagarto, Elizabeta Mukaetova-Ladinska

Publish Year : 2012

Traduction : Les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (= Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence, SCPD), également connus sous le nom de symptômes neuropsychiatriques, représentent un groupe hétérogène de symptômes et de comportements non cognitifs qui surviennent chez les personnes atteintes de démence. Le SCPD est une partie importante du syndrome de démence, quel que soit son sous-type.

Auteurs : Joaquim Cerejeira, Luísa Lagarto, Elizabeta Mukaetova-Ladinska

Année de publication : 2012

- Et, également, trouvé sur <http://ictodementie.weebly.com/bpsd.html> :

Traduction : Les SCPD sont définis comme suit : « Symptômes de perturbation de la perception, de la pensée, de l'humeur ou du comportement qui sont courants chez les personnes atteintes de démence » (Finkel & Burns, 1999)

Les SCPD sont divisés en 3 groupes de symptômes : les symptômes affectifs, les symptômes psychotiques et les problèmes de comportement et autres symptômes.



(Pour plus de détails, voir <http://ictodementie.weebly.com/bpsd.html>)

- Et, également, trouvé sur :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551552/#:~:text=Behavioral%20and%20psychological%20symptoms%20of,%2C%20and%20caregiver%20well%2Dbeing>

BPSD includes emotional, perceptual, and behavioral disturbances that are similar to those seen in psychiatric disorders. It may be clinically useful to classify them into five domains: cognitive/perceptual (delusions, hallucinations), motor (e.g., pacing, wandering, repetitive movements, physical aggression), verbal (e.g., yelling, calling out, repetitive speech, verbal aggression), emotional (e.g., euphoria, depression, apathy, anxiety, irritability), and vegetative (disturbances in sleep and appetite).

Traduction : Les SCPD comprennent des troubles émotionnels, perceptuels et comportementaux similaires à ceux observés dans les troubles psychiatriques. Il peut être cliniquement utile de les classer en cinq domaines : cognitif/perceptif (délires, hallucinations), moteur (p.ex. faire les cent pas, errer, mouvements répétitifs, agression physique), verbal (p.ex. crier, appeler, discours répétitif, agression verbale), émotionnel (p.ex. euphorie, dépression, apathie, anxiété, irritabilité) et végétatif (troubles du sommeil et de l'appétit).



i.5. 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.6. 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 tous 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.



i.7. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe bibliographique

L'étude de la littérature se trouve sur le site web de l'INAMI : [complet \(anglais\)](#), [résumé](#).

i.7.1. Portée de la revue

Les indications des antipsychotiques incluent la schizophrénie et les troubles bipolaires, mais ils sont également utilisés pour un grand nombre d'indications off-label. D'une manière générale, l'objectif principal de ce rapport est l'usage en toute sécurité des antipsychotiques dans les soins de première ligne. Sauf notre étude de l'usage d'antipsychotiques chez l'enfant, les patients présentant des troubles psychiatriques sévères ont été exclus (p.ex. schizophrénie, troubles bipolaires). Nous avons été contraints de limiter les sujets étudiés pour permettre une recherche systématique de la littérature et une comparaison des guides de pratique clinique pour une pathologie spécifique.

L'usage d'antipsychotiques a été étudié dans les populations suivantes :

- patients avec des symptômes comportementaux et psychologiques de démence (SCPD)
- patients avec une insomnie sans comorbidité psychiatrique
- patients non critiquement malades avec un délire

Enfin, nous nous focalisons sur l'emploi d'antipsychotiques chez l'enfant pour de multiples indications (off-label). Dans cette population, le traitement au moyen d'antipsychotiques est habituellement instauré par des spécialistes, et les guides de pratique clinique ne sont, par conséquent, pas destinés aux généralistes. Nous n'avons dès lors pas effectué de recherche de guides de pratique clinique.

Étant donné le contexte de soins spécialisés, nous n'avons pas effectué de recherche de littérature en vue d'évaluer l'efficacité des antipsychotiques dans toutes les affections possibles chez l'enfant. Cependant, les généralistes soignent également ces patients et, après instauration par un spécialiste, prescrivent également des antipsychotiques pour cette population. Nous avons donc effectué une recherche de la littérature sur les effets indésirables des antipsychotiques chez les enfants, quelle que soit l'indication.

En général, nous avons recherché des études comparant les antipsychotiques de seconde génération (SGA) et placebo, SGA et halopéridol, et SGA et SGA. Nous renvoyons à la section de méthodologie pour les autres comparaisons incluses par indication et d'autres détails. La sélection des médicaments étudiés est basée sur des discussions avec les experts du comité d'organisation. Les antipsychotiques couramment utilisés et les antipsychotiques pour lesquels il pourrait y avoir des preuves ont été inclus dans la recherche. Les interventions non pharmacologiques n'ont pas été étudiées en vue du présent rapport.

Puisque nous nous sommes focalisés sur les risques des antipsychotiques, on pourrait se demander pourquoi nous n'avons pas étudié globalement tous les effets indésirables, indépendamment de la pathologie. Le risque d'effets indésirables lié aux antipsychotiques diffère selon la population. Ainsi, contrairement aux autres patients, le risque d'accidents vasculaires cérébraux et de mortalité est accru chez les patients avec une démence. Des patients critiquement malades peuvent présenter un risque accru de certains dommages par rapport à d'autres populations. Les enfants semblent courir un risque plus élevé que les adultes de certains effets indésirables comme la prise de poids et les effets métaboliques. Au moins une distinction s'impose entre des populations plus homogènes. De telles évaluations avec des analyses séparées pour les SGA chez les enfants, les adultes et les personnes âgées,



quelle que soit la pathologie, sont disponibles dans la littérature pour des indications off-label. (Maglione 2011) Toutefois, certains autres facteurs qui peuvent varier selon la pathologie ou la population, comme le dosage, doivent être pris en compte.

Dans ce rapport, nous évaluons séparément les effets indésirables pour les enfants, indépendamment de la pathologie et pour les personnes âgées (c'est-à-dire des patients présentant des SCPD). Nous ne mentionnons pas d'évaluation globale séparée pour les adultes, étant donné que nous nous sommes focalisés sur les adultes avec une insomnie et des patients non critiquement malades avec un délire.

i.7.2. Guides de pratique clinique

Nous avons recherché des guides de pratique clinique publiés au cours des 5 dernières années pour le traitement des SCPD, de l'insomnie et du délire. Il importe de noter que nous n'avons sélectionné que des guides de pratique clinique faisant état de niveaux de preuves dans leurs recommandations et qui reposent sur une bonne recherche systématique et revue de la littérature.

Quatre guides de pratique clinique ont été sélectionnés pour information sur les antipsychotiques pour les SCPD (Reus 2016, Dyer 2016, NICE 2018, NCEC 2019) et trois autres guides de pratique clinique pour l'insomnie (Riemann 2017, Cloetens 2018, Qaseem 2016). Un guide de pratique clinique supplémentaire qui avait été développé spécialement pour la déprescription des antipsychotiques dans les SCPD et l'insomnie a été choisi. Enfin, trois guides de pratique clinique ont été sélectionnés pour le traitement du délire chez des patients non critiquement malades. (Soiza 2019, NICE 2019b, Eizenga 2014)

Les guides de pratique clinique sélectionnés ne donnent guère d'information concernant le monitoring des antipsychotiques. On pourrait s'y attendre vu que ces guides sont évoqués ici pour des indications off-label. Pour cette raison, nous avons décidé d'effectuer une recherche supplémentaire de guides de pratique clinique publiés il y a plus de 5 ans et qui se focalisent particulièrement sur le suivi et le monitoring de patients sous antipsychotiques. Une synthèse méthodique de De Hert et al. 2011 a évalué la qualité de 18 guides de pratique clinique pour le risque cardio-vasculaire de patients atteints de schizophrénie. (De Hert 2011a) Les auteurs concluent que 4 guides de pratique clinique étaient de bonne qualité. Parmi ces 4 guides de pratique clinique, nous en avons sélectionné un de bonne qualité selon nos critères (par exemple recherche systématique, évaluation GRADE). (Pringsheim 2011) Bien que publié en 2011, ce guide de pratique clinique du monitoring de la sécurité des antipsychotiques de seconde génération (SGA) chez les enfants et les jeunes était le seul de notre recherche (non exhaustive) donnant des recommandations pour des tests de laboratoire avec des degrés de recommandation. Le manque de monitoring cardio-métabolique adéquat, susceptible de conduire à des maladies cardio-vasculaires, est un problème connu chez des enfants et des jeunes sous SGA.

i.7.3. Symptômes comportementaux et psychologiques dans la démence (SCPD)

i.7.3.1. Efficacité

Nous avons d'abord évalué les SGA par rapport au placebo pour les SCPD globaux, les psychoses, et l'agitation. Nous avons trouvé une qualité de preuve modérée pour un effet de l'aripiprazole et de l'olanzapine pour les SCPD globaux et l'agitation chez des patients présentant des SCPD mais pas pour les psychoses. Aucun effet significatif n'a été retrouvé pour la quétiapine pour aucun des critères de jugement étudiés (preuves de qualité modérée). Des preuves de qualité faible à modérée ont été



retrouvées pour un effet de la rispéridone pour les trois critères de jugement. Nous n'avons pas retrouvé de données pour les autres SGA étudiés.

Nous avons ensuite comparé l'efficacité des SGA à celle de l'halopéridol. Nous avons trouvé des qualités de preuve faibles à très faibles, ne montrant pas de différence entre les SGA en tant que groupe et l'halopéridol pour les SCPD globaux et l'agitation.

Enfin, nous avons comparé les SGA entre eux, sur base de résultats provenant d'essais face-à-face. La qualité des preuves était faible et ne montrait aucune différence entre la rispéridone et l'olanzapine ou la quétiapine pour aucun des critères de jugement étudiés.

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) couvrant l'emploi off-label des antipsychotiques atypiques a été utilisée comme une de nos principales sources. Une des raisons de sélection de cette analyse détaillée chez les patients avec des SCPD était l'analyse séparée des SCPD globaux, des psychoses et de l'agitation. Un rapport de surveillance de mai 2016 par l'AHRQ a affirmé que le rapport est partiellement dépassé et que certaines conclusions ne sont peut-être pas à jour. Ceci n'est cependant pas valable pour l'analyse d'efficacité dans les SCPD. Le rapport de surveillance a mentionné une RCT supplémentaire retrouvée (Kurlan 2007) chez des patients avec une maladie de Parkinson ou un parkinsonisme comme facteur de comorbidité supplémentaire, une population exclue de notre analyse.

Les échelles d'évaluation des SCPD dans les RCT évaluant les antipsychotiques sont fort différentes d'une étude à l'autre. Pour certaines analyses, une mise en commun a été effectuée entre différentes échelles pour lesquelles des différences moyennes standardisées (SMD) ont été calculées. Seuls des effets restreints ont été observés. Une SMD de 0,20 ou moins a été considérée comme faible, des différences de 0,50 et plus ont été considérées comme importantes, et les intermédiaires comme modérées. (Maglione 2011)

Comme signalé par les auteurs de la revue AHRQ 2011, les différences entre les études en matière de sévérité de la maladie, et la possibilité de traiter par des substances psychotropes au cours de l'étude restreignent l'interprétation des résultats. En outre, le nombre d'essais par comparaison était limité, la plupart des RCT inclus faisaient appel à des doses variables, de sorte que les patients prenaient une grande variété de doses, et des abandons importants ont été signalés.

Certaines publications récentes du même groupe soulèvent quelques questions au sujet de la qualité des RCT évaluant les antipsychotiques en cas de SCPD. Ce qui soulève de même la question de savoir si notre estimation de la qualité des preuves devrait encore être abaissée. Une étude a évalué les périodes d'inclusion de 35 essais contrôlés par placebo, dont certains étaient également inclus dans notre revue. (Hulshof 2020) Les périodes d'inclusion sont mises à profit pour identifier les répondants au placebo et pour le washout. Cette étude a conclu que l'emploi de période d'inclusion dans les essais peut avoir entraîné une surestimation de l'efficacité, et en particulier une sous-estimation des risques d'effets indésirables des antipsychotiques comparés au placebo dans la démence. Une autre analyse de 23 essais contrôlés par placebo, dont certains étaient également inclus dans notre revue, montre des déséquilibres dans les valeurs initiales qui ont été associés à une efficacité plus grande et un risque réduit de symptômes extrapyramidaux pour les SGA. (Hulshof 2019) La troisième étude s'attaque au problème des échelles subjectives utilisées dans les essais avec les antipsychotiques. Les auteurs montrent que, selon des mesures objectives, les antipsychotiques ne réduisent pas efficacement les symptômes neuropsychiatriques dans la démence, et qu'ils augmentent le risque d'effets indésirables. (Vredeveld 2019) Ils ont inclus 38 essais contrôlés par placebo avec des SGA et des antipsychotiques conventionnels afin de comparer les échelles subjectives aux critères de jugement objectifs.

Les antipsychotiques de première génération (FGA) (comme l'halopéridol) sont associés à des effets indésirables significatifs (comme des symptômes extrapyramidaux). On estime que les SGA induisent moins d'effets indésirables neuro-moteurs, mais ils sont associés à un risque élevé d'effets indésirables



cardio-métaboliques. En outre, l'ampleur des effets indésirables peut également varier d'un SGA à l'autre. Nous n'avons trouvé que peu d'études face-à-face et peu d'essais comparant les SGA à l'halopéridol chez les patients atteints de démence. Des méta-analyses en réseau, qui combinent des données de nombreuses études sur les SCPD, ont été publiées pour classer les antipsychotiques en matière d'efficacité et de sécurité. (Yunusa 2019) Ces résultats doivent être considérés comme de nature exploratoire en raison de l'utilisation de comparaisons directes et indirectes, et du risque accru de biais dans les méta-analyses en réseau par rapport aux méta-analyses traditionnelles par paires. Les méta-analyses en réseau ont été exclues de notre recherche de littérature.

i.7.3.2. Sécurité

La synthèse méthodique de Ma 2014 contenait une information plus détaillée dans leurs méta-analyses pour les effets indésirables que l'AHRQ 2011 et a été dès lors utilisée pour les essais contrôlés par placebo. Toutes les études incluses dans l'analyse d'effets indésirables de Ma 2014 ont été incluses dans AHRQ 2011.

Tout comme dans notre revue de l'efficacité, nous avons évalué les risques préalablement définis des antipsychotiques dans les études comparant les SGA au placebo, à l'halopéridol et aux SGA chez des patients avec des SCPD. Nous avons étudié les accidents vasculaires cérébraux (AVC), la mortalité, les symptômes extrapyramidaux, les chutes, les effets indésirables endocriniens et les infections des voies urinaires. Nous référons à la section efficacité pour les limitations générales de la qualité des études incluses, étant donné que les mêmes RCT ont été utilisés.

La qualité de preuve pour le risque d'AVC des SGA était très faible à faible à travers les comparaisons. Dans les comparaisons individuelles, seule la rispéridone a montré un risque accru d'AVC par rapport au placebo. Cependant, les SGA présentaient également un risque accru en tant que classe. Nous n'avons pas retrouvé de comparaisons avec l'halopéridol et les rares données d'essais face-à-face ne montraient pas de différence.

La qualité de preuve pour la mortalité dans les essais contrôlés par placebo était faible pour l'aripiprazole et modérée pour les autres SGA. Les comparaisons individuelles avec les SGA n'ont pas montré de risque accru, mais les SGA cumulés ont montré un risque accru de mortalité. Nous avons trouvé des preuves de très faible qualité montrant aucune différence de risque de mortalité entre l'olanzapine et l'halopéridol, et entre la rispéridone et l'olanzapine.

La qualité de preuve pour le risque de symptômes extrapyramidaux des SGA était de très faible à faible à travers les comparaisons. Nous n'avons pas retrouvé de risque accru pour l'aripiprazole et la quétiapine et un risque accru avec l'olanzapine, la rispéridone et les SGA ensemble par rapport au placebo. Nous avons trouvé des preuves insuffisantes pour évaluer le risque des SGA par rapport à l'halopéridol ou d'autres SGA.

La qualité de preuve pour le risque de chutes avec les SGA était très faible à modérée pour l'ensemble des comparaisons. Nous n'avons observé de risque accru pour aucune des comparaisons entre les SGA et placebo, l'halopéridol, et parmi les SGA.

Nous avons trouvé peu de données sur le risque de diabète. Il y avait une très faible qualité de preuve d'aucune augmentation du risque pour la rispéridone par rapport au placebo et pour l'olanzapine par rapport à l'halopéridol. Nous avons effectué une recherche supplémentaire d'études observationnelles, mais aucune étude éligible n'a été identifiée.

Nous avons trouvé des preuves de qualité faible à modérée d'aucune augmentation du risque d'infections des voies urinaires à partir des études comparant les SGA individuels et le placebo. Nous



avons observé un risque accru pour les SGA regroupés (qualité de preuve faible). Des preuves de faible qualité n'ont montré aucune différence de risque entre la quétiapine et l'halopéridol. Les preuves étaient insuffisantes pour la comparaison SGA contre SGA.

i.7.3.3. Déprescription des antipsychotiques

La Cochrane Review de Van Leeuwen 2018 a étudié l'arrêt des antipsychotiques à long terme chez des patients âgés avec démence. Leur critère de jugement primaire était le succès de l'arrêt, défini comme la capacité de terminer l'étude (de ne pas abandonner en raison de la détérioration des symptômes neuropsychiatriques (SNP) et de l'absence de reprise des médicaments antipsychotiques au cours de l'essai). Comme ceci n'était mentionné dans aucune des études incluses, les auteurs ont utilisé comme substitut la différence entre les groupes dans le nombre de personnes n'ayant pas terminé l'étude. Les données du critère de jugement primaire n'ont pas pu être sommées. Dès lors, une synthèse interprétative critique des données des études individuelles a été effectuée. Les données rapportées provenaient surtout d'études à risque de biais faible ou incertain.

Comme discuté par Van Leeuwen 2018 "Nous avons trouvé des preuves de faible qualité que l'usage à long terme d'antipsychotiques peut être arrêté avec succès et en toute sécurité chez la plupart des adultes de 65 ans et plus avec une démence et des SCPD sans impact important sur les symptômes comportementaux et psychologiques. Ceci est cohérent avec l'observation que la plupart des complications comportementales de la démence sont intermittentes et ne persistent souvent pas plus longtemps que 3 mois. Il se peut que certains adultes de 65 ans et plus avec des SCPD plus sévères (NPI >14) ou psychotiques, agressifs ou agités aient avantage à poursuivre la prise de médicaments antipsychotiques. Cependant, chez ces adultes plus âgés avec des SCPD graves, l'arrêt est toujours possible, mais les avantages potentiels de l'arrêt et les risques du traitement antipsychotique doivent être soigneusement mis en balance."

Nous avons inclus dans ce rapport un guide de pratique clinique canadien qui donne des conseils pour la déprescription d'antipsychotiques chez des patients présentant des SCPD. (Bjerre 2018)

i.7.3.4. Commentaires supplémentaires du comité de lecture

Les membres de la commission de lecture souhaitent également souligner les points suivants : Dans la plupart des études, la durée de l'étude était trop courte pour détecter des différences pour certains critères d'évaluation à long terme, et parfois, les critères d'évaluation sélectionnés étaient inappropriés. Compte tenu des effets indésirables importants de l'utilisation à long terme d'antipsychotiques chez les patients plus âgés, les études avec des antipsychotiques devraient évaluer des critères d'évaluation tels que la sarcopénie, qui pourrait entraîner des chutes et des fractures. Le critère d'évaluation de la malnutrition résultant de la dysphagie doit également être évalué, compte tenu du risque accru de dysphagie (et de pneumonie par aspiration) avec l'utilisation d'antipsychotiques.

Dans la pratique clinique, les antipsychotiques sont souvent commencés dans des situations de crise et ne sont pas arrêtés par la suite. Avant d'envisager de commencer les antipsychotiques, il est important d'évaluer la cause sous-jacente du SCPD (maladie organique, infection, stimuli environnementaux, etc.). De préférence, cette évaluation devrait être effectuée par une équipe multidisciplinaire. Pour assurer une déprescription sûre des antipsychotiques, une bonne collaboration entre les soins secondaires et primaires est nécessaire. Il convient également de souligner le besoin de soignants bien formés en maison de repos.

i.7.4. Insomnie

Les antipsychotiques sont parfois utilisés off-label en pratique clinique pour traiter l'insomnie. Comme le montre ce rapport, il n'y a pas de preuves provenant de RCT permettant de confirmer/conforter l'emploi d'antipsychotiques pour l'insomnie en l'absence de pathologies psychiatriques. En outre, de nombreux guides de pratique clinique ne recommandent pas l'usage d'antipsychotiques pour l'insomnie.

Nous n'avons pas trouvé d'études qui évaluent l'arrêt des antipsychotiques instaurés pour traiter l'insomnie. Nous avons néanmoins inclus dans ce rapport un guide de pratique clinique canadien qui donne des conseils pour la déprescription d'antipsychotiques chez des patients présentant des SCPD et de l'insomnie. (Bjerre 2018)

i.7.5. Délire

La question posée au jury pour cette conférence de consensus concerne l'utilisation des antipsychotiques pour le délire et l'agitation. Cependant, la tâche du groupe de littérature était limitée au délire.

La majorité des études récentes s'est focalisée sur les patients critiquement malades et présentant un délire. Vu notre accent sur les soins de première ligne, nous avons limité notre recherche de la littérature au traitement du délire chez des patients non critiquement malades. Pour cette population nous avons trouvé insuffisamment de données et de pauvre qualité de surcroît.

La Cochrane Review de Burry 2018 a identifié un total de neuf essais chez des patients hors USI comparant les antipsychotiques aux non-antipsychotiques/placebo ou comparant l'halopéridol aux SGA. Il y avait des problèmes dans la plupart de ces études de courte durée, entraînant une qualité de preuve faible à très faible. Des critères de jugement importants comme la durée du délire, la durée d'hospitalisation ou la qualité de vie, n'étaient pas mentionnés dans la littérature disponible. Sauf Agar 2016, aucune étude n'a pris en compte les stratégies de traitement non pharmacologiques qui avaient déjà fait la preuve de leur utilité dans cette population afin de clarifier si un antipsychotique modifie les critères de jugement du délire. (Burry 2018) De même, des différences entre les études concernant les traitements « de sauvetage » pour l'agitation et qui n'ont pas été mentionnées de façon cohérente peuvent avoir introduit un biais.

Sur base des données de faible qualité disponibles, les antipsychotiques n'ont pas réduit la sévérité du délire, résolu les symptômes, ni modifié la mortalité par rapport aux non-antipsychotiques/placebo. Il n'y avait également pas de différence entre l'halopéridol et les SGA pour ces critères de jugement. Il n'y avait pas de différence en termes de fréquence des symptômes extrapyramidaux pour ces deux comparaisons.

Les déclarations d'événements indésirables étaient limitées, et mesurées avec des méthodes incohérentes. Aucune RCT, incluse dans Burry 2018, n'a mentionné l'allongement de l'intervalle QTc ou la mort subite. Des données de bonne qualité à cet égard sont nécessaires étant donné que dans cette population, les patients présentent souvent déjà de multiples facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointes. Une recherche d'études observationnelles pour ce critère n'a pas été incluse dans notre recherche bibliographique.

Le délire est fréquent chez les patients plus âgés ainsi que chez les patients avec démence. Burry 2018 avait planifié des analyses en sous-groupe pour ces populations en vue de déterminer s'il existe des



différences en termes d'effet ou de sécurité, mais de telles analyses n'ont pas été possibles en raison du manque de données.

Dans leur discussion, Burry 2018 comparent leurs résultats à ceux d'une revue de Kishi 2016 qui a inclus des populations en USI ou non. Dans une analyse en sous-groupe, Kishi 2016 a trouvé un effet supérieur des antipsychotiques par rapport au placebo ou aux médicaments hors-antipsychotiques sur les taux de réponse chez les patients non en USI. Les antipsychotiques avaient également un effet modeste sur la sévérité du délire en comparaison avec les autres médicaments pour l'ensemble de l'échantillon.

Cependant, quatre parmi les études incluses n'étaient pas publiées ou seulement sous forme de résumé ; et elles ont été exclues par Burry 2018. En outre, Burry 2018 a inclus 2 essais supplémentaires pour l'analyse de la sévérité du délire.

La littérature n'apporte pas de preuves pour soutenir l'utilisation d'antipsychotiques dans le traitement du délire chez des patients hors USI. Bien que dépassant la portée de notre revue, nous notons également qu'une revue détaillée AHRQ par Neufeld 2019 n'a pas trouvé de preuve pour soutenir l'emploi d'antipsychotiques pour le traitement du délire dans n'importe quelle population.

Commentaires supplémentaires du comité de lecture

Les données disponibles sont insuffisantes pour tirer des conclusions fermes sur l'efficacité des antipsychotiques dans le délire. Les populations étudiées concernées (âge, comorbidités), le contexte clinique, les mesures et les critères d'évaluation sont également hétérogènes. Lorsque l'on a affaire à des données peu nombreuses et de mauvaise qualité, on ne peut pas affirmer avec une grande fiabilité qu'il n'y a aucune efficacité, quelle que soit la population ou l'état clinique. Il convient donc d'être prudent dans l'interprétation des résultats et de souligner la nécessité de recherches supplémentaires, comme le concluent également la plupart des méta-analyses et revues. Cependant, il n'y a pas d'initiatives de l'industrie concernant des recherches supplémentaires.

Malgré le manque de preuves, les antipsychotiques sont souvent prescrits dans la pratique clinique parce que le délire ne régresse pas immédiatement ou en raison d'un niveau de stress élevé (agitation, agression). Parmi les autres raisons, citons la charge de travail élevée des soignants, le peu d'alternatives et le fait que les autres options (telles que les interventions non médicamenteuses) ne sont souvent pas réalisables dans la pratique clinique (en particulier dans les premiers soins). En outre, les patients atteints de délire peuvent présenter des symptômes psychotiques importants, ainsi qu'une agitation, qui sont des indications pour les antipsychotiques.

Les membres du comité de lecture ont également souhaité ajouter quelques commentaires concernant le risque d'allongement de l'intervalle QTc :

- Le risque d'allongement de l'intervalle QTc et la surveillance de ce risque sont des facteurs importants à prendre en considération lors de la prescription d'antipsychotiques. A côté des médicaments allongeant l'intervalle QTc, d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc doivent être pris en compte, notamment les comorbidités cardiaques, le déséquilibre électrolytique, l'âge, le sexe, etc.
- La distinction entre le FGA et le SGA mérite également un peu plus d'attention à cet égard. L'efficacité de l'halopéridol n'est pas supérieure à celle des SGA mais il présente potentiellement une incidence plus élevée de certains effets indésirables (tels que l'allongement de l'intervalle QTc et les symptômes extrapyramidaux). Ces derniers sont toutefois à relativiser compte tenu du faible dosage et de la courte durée du traitement pendant l'hospitalisation. De plus, il semble y avoir peu de différences entre FGA et SGA dans la revue de la littérature actuelle. Cependant, dans le cadre des soins primaires, il est plus difficile d'assurer un suivi et une surveillance, de sorte que ces aspects pourraient tout de même être pertinents. L'allongement de l'intervalle QTc peut survenir rapidement après l'administration et doit être suivi correctement. Il convient également de noter que les FGA (à



l'exception de l'halopéridol) sont généralement moins bien étudiés et documentés que les SGA en termes de sécurité.

- Dans le cadre du délire, certains effets indésirables potentiels (tels que l'effet sur le QTc, la sédation, les symptômes extrapyramidaux) sont plus importants que d'autres rapportés dans ce rapport (tels que les effets indésirables métaboliques), car les antipsychotiques sont généralement prescrits pour une courte période et à une faible dose.

i.7.6. Sécurité des antipsychotiques chez les enfants et les jeunes

Il est difficile de tirer des conclusions sur les effets indésirables signalés dans les RCT, étant donné que ces études sont précisément conçues pour minimiser les effets indésirables.

Certains effets indésirables se manifestent rarement. Moins ils sont fréquents, plus les études permettant d'identifier une différence entre le groupe actif et le groupe placebo doivent être longues et compter de grands effectifs.

Nous avons inclus des études observationnelles (études de cohortes) afin d'évaluer les effets indésirables rares. Une étude observationnelle ne peut prouver un lien causal, elle peut tout au plus établir une corrélation entre le traitement et un critère de jugement spécifique. La qualité de preuve dans l'approche GRADE est faible par défaut pour les études observationnelles, bien qu'un "upgrade" ou "downgrade" soit possible selon certaines règles.

Les résultats d'études observationnelles sont fort sensibles aux biais cachés. Les résultats sont généralement ajustés statistiquement pour corriger des facteurs confondants, mais tous les facteurs confondants ne sont ni connus ni mesurés.

Pour les effets indésirables chez les enfants et les jeunes adultes, nous avons évoqué de nombreuses méta-analyses du rapport AHRQ 2017 (Pillay 2017). Ces méta-analyses combinent des résultats de RCT et de concepts d'études de cohorte. Les auteurs du rapport AHRQ 2017 citent les raisons suivantes pour combiner ces concepts d'études :

1. « des preuves empiriques n'ont pas montré de différences dans les estimations de dommages entre les méta-analyses de RCT et d'études conçues comme études de cohorte (Golder 2011) »
2. « une contribution majeure au biais au sujet des dommages dans les études observationnelles est la confusion par indication (par exemple une prescription différenciée sur base de croyance / connaissance de facteurs liés au développement de dommages) dont nous n'avons pas l'impression que c'était une menace importante dans des études au sujet des dommages non anticipés chez des enfants (généralement) naïfs de traitement »
3. « des études de cohortes sont communément reconnues comme contribuant à des preuves valables, de qualité relativement élevée, dans le contexte du monde réel. »

Nous mentionnons ici certains des résultats principalement basés sur l'analyse de l'AHRQ 2017. La plupart des preuves sont de faible qualité. Des informations sur des critères d'évaluation non mentionnés ici et des résultats plus détaillés peuvent être trouvés dans "9. Sécurité des antipsychotiques chez les enfants".

Les antipsychotiques en général sont associés à une augmentation de la mortalité et des décès inattendus par rapport aux médicaments de contrôle (médicaments contre le TDAH, antidépresseurs et stabilisateurs d'humeur). Les SGA sont associés à un risque accru d'événements cardiovasculaires,



de diabète, d'autres effets métaboliques (poids, IMC, augmentation de poids >7%, de cholestérol total, de triglycérides), de symptômes extrapyramidaux, d'akathisie (à long terme), de sédation et de somnolence (à court terme) par rapport au placebo. Les FGA sont associés à une prise de poids moindre que les SGA.

La quétiapine a été associée à un QTc plus long que l'aripiprazole.

L'aripiprazole a été associé à une moindre prise de poids et à un risque plus faible pour (certaines) autres mesures de poids par rapport à l'olanzapine, la palipéridone et la quétiapine. L'olanzapine était associée à une augmentation de certaines mesures de poids par rapport à la quétiapine et à la rispéridone.

L'aripiprazole a été associé à moins de patients souffrant d'hyperprolactinémie que la palipéridone, à une moindre augmentation de la pression artérielle, du cholestérol total et des triglycérides que la quétiapine.

La quétiapine a été associée à moins de symptômes extrapyramidaux que la rispéridone.

L'aripiprazole a été associé à moins de patients présentant une akathisie, mais à plus de sédation que la quétiapine.

Au chapitre 10 "Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources", nous mentionnons l'information des sources du CBIP et du Martindale (39ème édition) comme supplément à l'information rapportée par les études observationnelles incluses dans notre revue.

Commentaires supplémentaires du comité de lecture

Comme ce rapport comprend des essais incluant des enfants et des jeunes adultes jusqu'à l'âge de 24 ans, la large tranche d'âge pourrait avoir masqué certains effets ou des effets indésirables des antipsychotiques. On peut se demander si les effets endocriniens (prolactine, diabète, syndrome métabolique) sont les mêmes pour une population de 2-6 ans et une population de 12-16 ans.

En outre, le regroupement de tous les SGA pourrait fausser les résultats concernant l'hyperprolactinémie. Aucune différence n'a été trouvée entre les SGA et le placebo pour ce critère d'évaluation malgré quelques différences pertinentes dans le profil pharmacologique des SGA. Une analyse avec les médicaments séparés pourrait conduire à d'autres résultats. L'hyperprolactinémie est attendue pour certains SGA (par exemple la rispéridone, la palipéridone) mais pas pour d'autres (l'aripiprazole, la cariprazine).

i.8. Chiffres sur les antipsychotiques (Van de Castele 2022)

i.8.1. Source chiffres

Cet exposé reprend les chiffres concernant l'utilisation des antipsychotiques en Belgique. Les données proviennent de la banque de données Pharmanet de l'INAMI qui se base sur les conditionnements remboursés et délivrés par les pharmacies ouvertes au public. La banque de données contient des données anonymes. Les chiffres concernant l'utilisation et la délivrance en hôpital général ou psychiatrique ne sont donc pas repris.

Un des paramètres repris dans le tableau est le nombre de patients. Les patients ne sont pas comptés deux fois ce qui donne des nombres de patients uniques. Par exemple, un patient qui a pris la même molécule trois fois au cours de l'année, est compté comme un patient. Les totaux des nombres de patients dans le tableau contiennent également des patients uniques. Pour cette raison il ne faut pas additionner les nombres par molécule car ceci créerait des doubles comptages. Les autres paramètres sont les doses journalières et les dépenses. Les doses journalières, abrégées DDD (defined daily dose), sont établies par l'Organisation Mondiale de la Santé et servent comme unité de calcul de volume. Les dépenses INAMI dans le tableau représentent les coûts payés par l'assurance-maladie collective ; les quotes-parts des patients ne font partie de ces dépenses.

L'abréviation code ATC est le code Anatomique-Thérapeutique-Chimique des principes actifs pharmacologiques tel que défini par l'Organisation Mondiale de la Santé.

i.8.2. Discussion et conclusion

- **Volume des antipsychotiques (DDD).** Le volume des antipsychotiques de 2^e génération est quatre fois plus important que celui de la 1^{re} génération et ils sont destinés au traitement à domicile (via les officines publiques). Les trois dernières années, le volume de la 2^e génération a augmenté tandis que la 1^{re} génération est resté stable.
- **Nombre de patients traités.** Plus de 367.000 belges prennent un antipsychotique, quelle que soit l'indication de celui-ci. Il y a plus de patients sous antipsychotiques de 2^e génération que de première. Il existe un chevauchement entre les deux groupes comme certains patients sont traités simultanément avec des médicaments des deux générations. Le nombre de patients qui prennent un antipsychotique de 1^{re} génération est en baisse et le nombre sous 2^e génération est en hausse. Les plus utilisés en termes de nombre de patients, sont la quétiapine, la rispéridone et l'olanzapine.
- **Dépenses INAMI.** Les coûts pour l'INAMI sont dix fois plus élevés pour les antipsychotiques de 2^e génération que pour ceux de 1^{re} génération. Globalement les dépenses pour les antipsychotiques en Belgique en 2020 s'élevaient à 84,9 millions d'euros. Les trois molécules les plus chères sont la palipéridone, la quétiapine et l'aripiprazole ; elles constituent 66% des dépenses. Le total des dépenses a diminué de 2018 à 2020. Ceci est expliqué par l'arrivée de palipéridone générique en comprimés et en même temps par une baisse de prix imposée à Invega le 1.4.2019. La diminution de prix de Xeplion et Trevicta a suivi le 1.4.2021.



i.8.3. Tableau Antipsychotiques en chiffres

Le tableau 1⁴ contient le nombre de patients, les doses journalières et les dépenses pour les antipsychotiques de 1^{re} et 2^e génération en 2018, 2019 et 2020. Pour la répartition entre 1^{re} (typique) et 2^e génération (atypique), le Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique a été suivi. Les molécules sont classées par ordre décroissant de nombre de patients.

⁴ Remarque du jury : La proportion de la voie orale par rapport à la voie intramusculaire ne peut être déduite de ces chiffres. Le coût des dépôts d'antipsychotiques atypiques (SGA) est plusieurs fois plus élevé que celui d'antipsychotiques typiques (FGA) (qui sont également de moins en moins utilisés). Les formes non remboursées ne sont pas incluses dans les chiffres. Bien que la réunion de consensus ait exclu les troubles psychiatriques sévères, une part importante (mais la question est de savoir dans quelle mesure) aura été utilisée pour ces troubles plutôt que pour les indications concernant cette réunion de consensus.

Tableau 1. Antipsychotiques de 1^e et 2^e génération en 2018, 2019 et 2020

Génération - Génération	ATC	NL	FR	Volume (DDD)			Aantal patiënten - Nombre de patients			Uitgaven RIZIV (€) - Dépenses INAMI (€)		
				2018	2019	2020	2018	2019	2020	2018	2019	2020
1	N05AL01	sulpiride	sulpiride	1.028.710	980.692	762.178	55.258	52.327	43.459	1.255.958	1.173.915	971.292
1	N05AX07	prothipendyl	prothipendyl	3.441.907	3.095.490	3.257.262	43.835	41.103	40.808	1.817.788	1.634.737	1.719.828
1	N05AD01	haloperidol	halopéridol	1.588.618	1.635.096	1.610.498	26.134	25.420	25.999	973.387	995.901	985.017
1	N05AD05	pipamperon	pipampérone	1.101.654	1.103.242	1.128.998	18.340	18.491	17.775	695.496	696.771	717.448
1	N05AH06	clotiapine	clotiapine	1.108.544	1.215.073	1.311.245	11.580	12.707	12.694	513.521	562.366	611.071
1	N05AA02	levomepromazine	lévomépromazine	305.215	340.102	346.849	10.103	11.992	10.333	517.518	562.317	571.675
1	N05AF01	flupentixol	flupentixol	426.328	423.237	425.121	9.583	9.232	8.892	344.921	342.470	343.847
1	N05AN01	lithiumcarbonaat	carbonate de lithium	461.692	232.387	1.457.046	6.824	4.792	8.811	202.417	129.473	805.191
1	N05AF05	zuclopenthixol	zuclopenthixol	691.155	677.691	702.049	4.614	4.512	4.575	405.277	405.230	421.113
1	N05AG02	pimozide	pimozide	434.912	423.795	412.262	3.233	3.109	3.005	205.759	200.668	194.908
1	N05AG01	fluspirileen	fluspirilène	116.692	108.978	85.081	1.726	1.521	1.233	88.288	82.728	64.285
1	N05AD06	bromperidol	brompéridol	331.801	70.454	64.438	1.630	1.075	954	215.381	89.241	83.504
1	N05AL03	tiapride	tiapride	53.491	51.301	49.523	349	324	295	46.789	44.822	43.058
2	N05AH04	quetiapine	quétiapine	11.259.088	11.382.828	11.683.775	94.069	101.795	105.332	16.463.529	16.252.636	16.434.978
2	N05AX08	risperidon	rispéridone	5.188.591	5.106.244	5.103.877	57.327	56.457	54.979	10.048.725	9.380.127	8.975.528
2	N05AH03	olanzapine	olanzapine	10.018.837	10.226.202	10.781.951	47.606	46.681	47.710	9.404.708	7.961.123	8.242.164
2	N05AX12	aripiprazol	aripiprazole	6.455.945	6.900.348	7.264.803	35.481	37.922	38.611	13.981.723	15.070.965	15.655.380
2	N05AL05	amisulpiride	amisulpiride	2.040.487	2.071.256	2.119.342	26.297	27.009	26.814	2.706.976	2.711.911	2.726.876
2	N05AX13	paliperidon	palipéridone	4.575.207	4.903.176	5.229.136	15.366	15.895	15.830	30.553.114	24.837.918	23.931.029
2	N05AH02	clozapine	clozapine	989.883	1.046.041	1.098.224	5.957	6.220	6.238	1.211.104	1.219.064	1.128.995
2	N05AH05	asenapine	asénapine	63.767	57.175	56.233	553	531	518	243.600	221.471	214.215
2	N05AE03	sertindol	sertindole	19.306	19.175	16.660	68	63	60	69.844	60.849	49.624
TOTAAL 1 TOTAL				11.090.718	10.357.537	11.612.548	173.512	166.265	160.180	7.282.501	6.920.638	7.532.237
TOTAAL 2 TOTAL				40.611.109	41.712.444	43.353.999	243.311	251.956	255.962	84.683.323	77.716.063	77.358.787
TOTAAL 1+2 TOTAL				51.701.827	52.069.981	54.966.547	368.473	370.280	367.233	91.965.823	84.636.701	84.891.024

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.





Partie 1. Introduction générale aux antipsychotiques

Questions pour le jury :

1. Quelles sont les propriétés pharmacologiques des antipsychotiques typiques (1^{re} génération) et atypiques (2^e génération) ?
2. Y a-t-il des différences pertinentes entre les antipsychotiques atypiques ?
3. Quels sont les principaux groupes d'effets indésirables ayant une pertinence clinique ?





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

1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Cette question du jury n'a pas été incluse dans l'étude de la littérature.

1.1.2. Avis de l'expert (Constant 2022) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

Les médications antipsychotiques agissent par antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2. L'hypothèse d'une hyperactivité globale du système dopaminergique dans la schizophrénie est aujourd'hui considérée trop simple. Une hyperactivité des voies mésolimbiques serait à l'origine d'une symptomatologie psychotique positive (hallucinations, idées délirantes, désorganisation de la pensée), et une hypoactivité des voies méso-corticales serait à l'origine des symptômes psychotiques négatifs (abrasion affective, alogie, aboulie). Alors que les *antipsychotiques typiques* bloquent autant la voie mésocorticale que la voie méso- limbique, les *antipsychotiques atypiques* induisent un blocage différentiel des voies dopaminergiques (notamment en raison de leurs actions antisérotoninergiques 5-HT2A) qui pourrait s'avérer utile par rapport à l'hypothétique déséquilibre entre l'activité diminuée du lobe frontal et celle augmentée du système limbique.

La résultante entre l'effet 5HT2A (favorisant la transmission dopaminergique) et l'effet D2 (bloquant la transmission dopaminergique) dépend de l'ampleur de l'influence inhibitrice sérotoninergique sur les diverses voies dopaminergiques. Dans la *voie mésolimbique*, l'effet 5HT2A est faible, la résultante est le blocage D2, favorable au traitement des symptômes positifs des psychoses. Dans les *autres voies* (mésocorticale, nigrostriée et tubéro-infundibulaire), l'effet 5HT2A est puissant, la résultante est une stimulation de la transmission dopaminergique, favorable au traitement des symptômes négatifs des psychoses (et prévention des effets indésirables observés avec les antipsychotiques classiques).

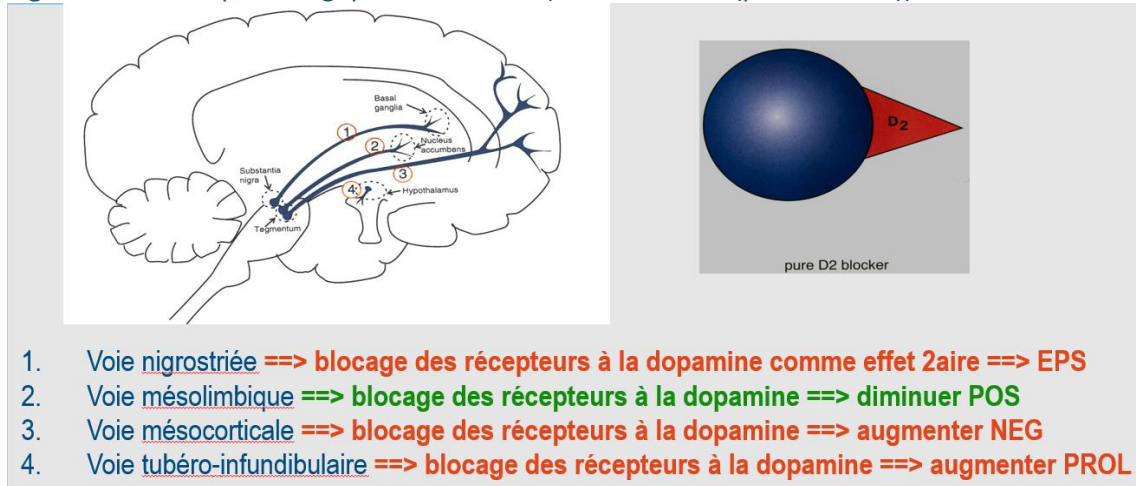
1.1.3. Conclusion du jury

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 (Constant 2022 (présentation))



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 2. Tableau récapitulatif (préparé par le jury)

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 ?

1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Cette question du jury n'a pas été incluse dans l'étude de la littérature.

1.2.2. Avis de l'expert (Constant 2022) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

Les antipsychotiques atypiques se distinguent par leur affinité relative pour les différents récepteurs. On peut distinguer : les « -ones » (rispéridone, palipéridone), les « -pines » (olanzapine, quetiapine, clozapine) et les antagonistes partiels à la dopamine (aripiprazole).

Les « pines » ont une forte affinité antagoniste pour les récepteurs histaminergiques H1 et muscarinique M1. Ces molécules seront donc plus sédatives et feront prendre davantage de poids que les « ones » (Figure 2).

Les « ones » et l'aripiprazole ont une plus faible affinité antagoniste pour les récepteurs histaminergiques H1 et muscariniques M1. Par conséquent, ces molécules seront moins sédatives et



feront prendre moins de poids que les « -pines » mais auront plus vite des effets extrapyramidaux que les « -pines ». (Correll 2010, Constant 2013)

Figure 2. Valeur de la constante d'affinité (K_i) relative pour le profil de liaison réceptologique de divers antipsychotiques (la K_i pour le récepteur dopaminergique D2 pour chaque molécule est fixé à 1) (Correll 2010)

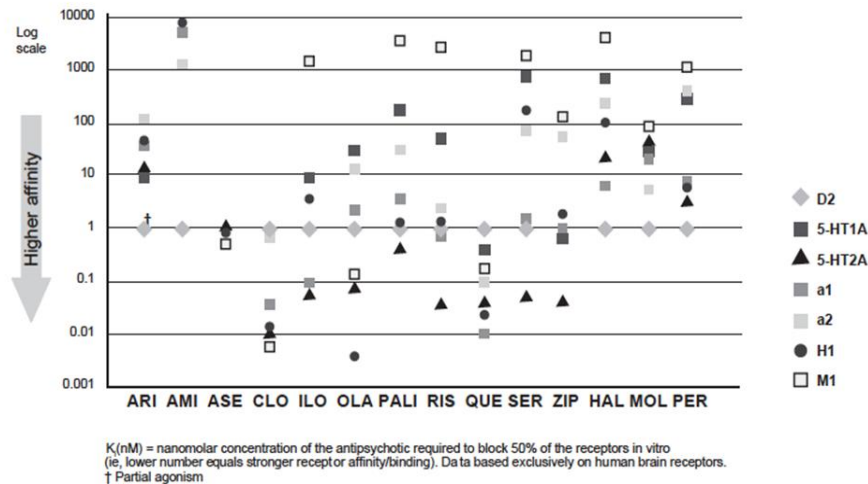


Fig. 1. Approximate *Relative* K_i Values for Relevant Receptor Binding Profiles of Selected Antipsychotics (K_i value for Dopamine D_2 receptor affinity for each drug set as 1)

1.2.3. Conclusion du jury

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 T_{max} et $T_{1/2}$) 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 (K_i) relative pour le profil de liaison réceptologique de divers antipsychotiques (la K_i pour le récepteur dopaminergique D2 pour chaque molécule est fixé à 1) (Correll 2010)

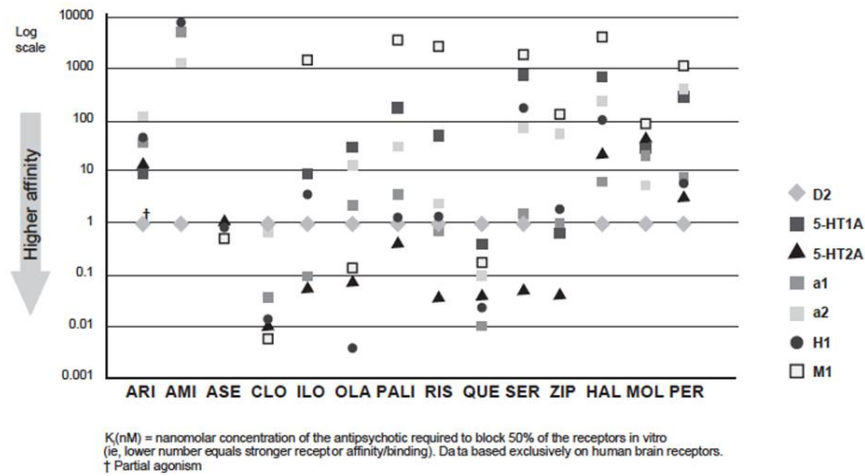


Fig. 1. Approximate *Relative* K_i Values for Relevant Receptor Binding Profiles of Selected Antipsychotics (K_i value for Dopamine D_2 receptor affinity for each drug set as 1)

Tableau 3. Type antipsychotique, T_{max} et $T_{1/2}$ (De Fruyt 2022 (présentation), avec ajout de type antipsychotique par le jury)

	Type antipsychotique	T_{max} (heure)	$T_{1/2}$ (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 ?

1.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Le jury fait remarquer qu'aucune question directe n'a été posée au groupe bibliographique par le comité d'organisation, mais qu'au point '3.6. Sécurité des antipsychotiques chez les enfants et les jeunes' (à la p. 27 du rapport de synthèse), il est indiqué :

« Au chapitre 10 « Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources », nous mentionnons l'information des sources du CBIP et du Martindale (39^e édition) comme supplément à l'information rapportée par les études observationnelles incluses dans notre revue. »

Le point '10.2 Effets indésirables' (p. 134 du [rapport de synthèse](#)) indique :

Effets indésirables des antipsychotiques en général

- Sédation, hypotension orthostatique, chutes. (CBIP 2019)
- Symptômes extrapyramidaux précoces tels que dystonie, acathisie et parkinsonisme ; ils sont dose-dépendants. (CBIP 2019)
 - Dystonie : plus fréquente chez les patients plus jeunes, en particulier les enfants et les adolescents.
 - Parkinsonisme : incluant les tremblements au repos (CBIP 2018a), plus fréquent chez les patients âgés. Le risque est probablement plus faible pour les antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques classiques.
- Dyskinésies tardives, parfois irréversibles, en cas d'utilisation chronique. (CBIP 2019)
 - Elles se manifestent surtout par des mouvements oro-faciaux et axiaux involontaires.
 - Elles surviennent avec tous les antipsychotiques, surtout à doses élevées, mais le risque est le plus faible pour la clozapine, et probablement aussi pour les autres antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques classiques.
- Diminution du seuil convulsif : probablement plus fréquent avec la clozapine. (CBIP 2019)
- Hyperprolactinémie pouvant mener, en cas de traitement prolongé, à l'hypogonadisme chez les hommes et les femmes avec aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie et troubles sexuels. (CBIP 2019)
- Effets indésirables métaboliques tels que prise de poids, hyperglycémie et dyslipidémie, en cas de prise chronique de tout antipsychotique mais surtout de clozapine et d'olanzapine. (CBIP 2019)
- Risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire (surtout avec la clozapine et l'olanzapine). (CBIP 2019)



- Effets indésirables anticholinergiques, surtout avec les phénothiazines, la clozapine, l'halopéridol, l'olanzapine, le pimozide et la rispéridone. (CBIP 2019)
 - Les effets indésirables anticholinergiques centraux se traduisent surtout par des vertiges, rarement une régression cognitive et un délire, avec ou sans agitation.
 - Les effets indésirables anticholinergiques périphériques se manifestent surtout sous forme d'une sécheresse de la bouche (avec risque accru de caries dentaires) et des yeux, une diminution de la sudation, des nausées et de la constipation, une mydriase et des troubles de l'accommodation, de la rétention urinaire ; rarement, une tachycardie et des arythmies.

La diminution de la production salivaire favorise l'apparition de caries dentaires. L'attention a été tirée sur les médicaments exposant aux caries dentaires, parmi lesquels les médicaments induisant une sécheresse de la bouche telles les substances à effet anticholinergique. (CBIP 2015a)
- Augmentation du nombre d'accidents vasculaires cérébraux et mortalité accrue chez les personnes âgées atteintes de démence. (CBIP 2019)
- Détérioration cognitive en cas d'utilisation prolongée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. (CBIP 2019)
- Risque de mort subite cardiaque : probablement suite à des arythmies ventriculaires provoquées par un allongement de l'intervalle QT. Un allongement de l'intervalle QT est décrit avec plusieurs antipsychotiques, surtout le droperidol, la lévomépromazine, le pimozide, le sertindole, le sulpiride et l'halopéridol à doses élevées. Des torsades de pointes peuvent survenir, surtout en cas d'usage parentéral et de doses élevées, notamment en présence de facteurs de risque. (CBIP 2019)
- Syndrome malin des antipsychotiques (appelé auparavant syndrome malin des neuroleptiques). Le syndrome se caractérise par l'apparition assez subite d'une rigidité extrapyramidale, de mouvements involontaires et d'hyperthermie, souvent associés à une dysarthrie, une dysphagie et une atteinte aiguë de la fonction rénale. Des troubles de la conscience et un dérèglement du système nerveux autonome peuvent également survenir. Le syndrome malin des antipsychotiques est un effet indésirable rare mais très grave des antipsychotiques. Le syndrome peut avoir une issue fatale en raison d'une insuffisance rénale et d'une hyperthermie associée à une tachycardie. (CBIP 2019)
- Relâchement du sphincter urétral pouvant provoquer une incontinence urinaire (les antipsychotiques atypiques comme la clozapine sont aussi un facteur de risque pour l'énurésie nocturne). (CBIP 2015b)
- Occasionnellement : désordres hématologiques tels que anémie hémolytique, anémie aplasique, thrombocytopénie, purpura, éosinophilie, et agranulocytose potentiellement mortelle ; cela peut être les manifestations d'une réaction d'hypersensibilité. (Brayfield 2017)
- Une hyponatrémie a été associée à la clozapine, comme à d'autres antipsychotiques. Une revue de la littérature plus récente a également conclu que les antipsychotiques classiques et atypiques peuvent provoquer une hyponatrémie. Il a été souligné que l'hyponatrémie devait être exclue comme déclencheur possible lors de l'examen du potentiel épileptogène de la clozapine. (Brayfield 2017)
- Effets sur la fonction sexuelle : Les phénothiazines peuvent provoquer une dysfonction éjaculatoire et de l'impuissance. Il y a également plusieurs rapports de priapisme avec les phénothiazines. Des



dysfonctions sexuelles masculines, y compris le priapisme, n'ont été rapportées que rarement pour d'autres antipsychotiques classiques tels que les butyrophénones (halopéridol), les diphénylbutylpipéridines et les thioxanthènes (clotiapine). Du priapisme a également été signalé avec la clozapine et d'autres antipsychotiques atypiques. (Brayfield 2017)

Effets indésirables des phénothiazines et thioxanthènes (prothipendyl, flupentixol, clotiapine)

- Une hypotension orthostatique et de la sédation sont fréquentes. (CBIP 2019)
- Hypersensibilité (rare) : leucopénie le plus souvent réversible, hépatite choléstatique ou dermatose allergique. (CBIP 2019)
- Pigmentation cutanée et photosensibilité. (CBIP 2019)
- Effets anticholinergiques plus marqués pour certaines phénothiazines. (CBIP 2019)
- The « Drug Data base for Acute Porphyria », compilée par le « Norwegian Porphyria Center » (NAPOS) et le « Porphyria Center Sweden », classe le flupentixol comme possiblement porphyrinogène. (Brayfield 2017)

Effets indésirables des butyrophénones (halopéridol)

Ces médicaments entraînent moins de sédation, d'hypotension orthostatique et d'effets indésirables anticholinergiques (Brayfield 2017) que les phénothiazines ; les effets extrapyramidaux sont fréquents. (CBIP 2019)

Effets indésirables des antipsychotiques de seconde génération

- Effets indésirables métaboliques très fréquents : prise de poids (surtout au cours des premiers mois de traitement), dyslipidémie, hyperglycémie survenant plus fréquemment avec la clozapine et l'olanzapine qu'avec les autres antipsychotiques, mais il n'est pas clair que cela conduise à une incidence accrue de diabète. (CBIP 2019)
- Aripiprazole : rarement, aussi comportements compulsifs (p.ex. jeux pathologiques, hypersexualité, boulimie) (CBIP 2019). La « Food and Drug Administration » (FDA) américaine a émis récemment un avertissement concernant la survenue possible de troubles compulsifs avec l'aripiprazole. Les jeux pathologiques figurent déjà parmi les effets indésirables dans le RCP de l'aripiprazole. Bien que les comportements compulsifs chez les patients traités par l'aripiprazole soient rares, il convient d'y penser en cas d'aggravation ou d'apparition de troubles compulsifs. (CBIP 2017a)
- Cariprazine : aussi troubles visuels (cataracte) et gastro-intestinaux. L'akathisie semble survenir plus fréquemment qu'avec d'autres antipsychotiques. Sa longue demi-vie d'élimination (une semaine) peut compliquer la prise en charge en cas de survenue d'effets indésirables. (CBIP 2019)
- Clozapine (médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite) :
 - Etant donné ses effets indésirables hématologiques (éosinophilie, anémie et thrombocytopenie) (Brayfield 2017) et cardiaques, la clozapine ne peut être utilisée que chez les patients qui ne répondent pas aux autres antipsychotiques et le traitement doit être instauré en milieu spécialisé et suivi de près. (CBIP 2019)
 - La clozapine peut provoquer une neutropénie réversible qui peut progresser en agranulocytose potentiellement mortelle. (Brayfield 2017)



- De plus, myocardite et cardiomyopathie et effets anticholinergiques. (CBIP 2019)
- Les autres effets indésirables de la clozapine incluent hypersalivation (en particulier la nuit), maux de tête, nausées, vomissements, constipation (qui, dans certains cas, a entraîné une obstruction gastro-intestinale, une impaction fécale et un iléus paralytique), incontinence et rétention urinaires, fatigue et une fièvre transitoire qui doit être distinguée des signes d'une agranulocytose imminente. (Brayfield 2017)
- Quétiapine : colite ischémique (CBIP 2019), diminution des concentrations d'hémoglobine et d'hormones plasmatiques thyroïdiennes (Brayfield 2017).
- Le sertindole n'est pas un antipsychotique de premier choix étant donné le risque d'allongement de l'intervalle QT probablement plus prononcé qu'avec d'autres antipsychotiques (CBIP 2019). La commercialisation du sertindole a été restreinte en raison d'arythmies cardiaques et de morts cardiaques soudaines associées à son utilisation (Brayfield 2017).
- « The Drug Data base for Acute Porphyria », compilée par le « Norwegian Porphyria Center » (NAPOS) et le « Porphyria Center Sweden », classe la rispéridone comme probablement porphyrinogène et la quétiapine comme possiblement porphyrinogène. (Brayfield 2017)

Effets indésirables liés au sevrage

L'arrêt brutal du traitement par un antipsychotique peut entraîner des symptômes de sevrage, les plus courants étant les nausées, les vomissements, l'anorexie, la diarrhée, la rhinorrhée, la transpiration, les myalgies, les paresthésies, l'insomnie, l'impatience, l'anxiété et l'agitation. Les patients peuvent également ressentir des vertiges, des sensations de chaleur et de froid alternées et des tremblements. Les symptômes commencent généralement dans les 1 à 4 jours suivant le sevrage et diminuent dans les 7 à 14 jours. (Brayfield 2017)

Remarques concernant la clozapine :

- Un arrêt brutal de la clozapine peut être associé à des symptômes qui ont été décrits comme « rebond cholinergique », bien que les manifestations, qui peuvent inclure des maux de tête, une transpiration abondante, une hypersalivation, une bronchoconstriction, une agitation, une énurésie et une diarrhée, présentent également des caractéristiques communes avec le syndrome sérotoninergique ; des troubles moteurs et une exacerbation des troubles extrapyramidaux se sont également produits. De plus, comme pour les autres antipsychotiques, le retrait brutal de la clozapine peut être associé à une rechute rapide de la psychose d'origine. (Brayfield 2017)
- Lors d'un retrait planifié, la dose de clozapine doit être réduite progressivement sur au moins une à deux semaines afin d'éviter le risque de psychose de rebond et d'autres symptômes de sevrage. Si un retrait brusque est nécessaire, les patients doivent être surveillés attentivement. (Brayfield 2017)



1.3.2. Avis de l'expert (Constant 2022) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

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

Les effets indésirables des antipsychotiques peuvent être classés selon les mécanismes impliqués : antidopaminergiques, antisérotoninergiques, anticholinergiques, antihistaminergiques, antiadrénergiques, ainsi que des mécanismes métaboliques, hépatiques, cardiovasculaires, endocriniens et hématologiques n'impliquant pas directement des systèmes de neurotransmetteurs.

1.3.2.1.1. Effets indésirables antidopaminergiques

Les effets indésirables antidopaminergiques centraux se médient pour l'essentiel par antagonisme D2 et comprennent les syndromes extrapyramidaux, le syndrome neuroleptique malin, l'hyperprolactinémie et des dysfonctions cognitives et affectives. Les syndromes extrapyramidaux comprennent la dystonie aiguë, l'akathisie, le syndrome parkinsonien et les dyskinésies tardives.

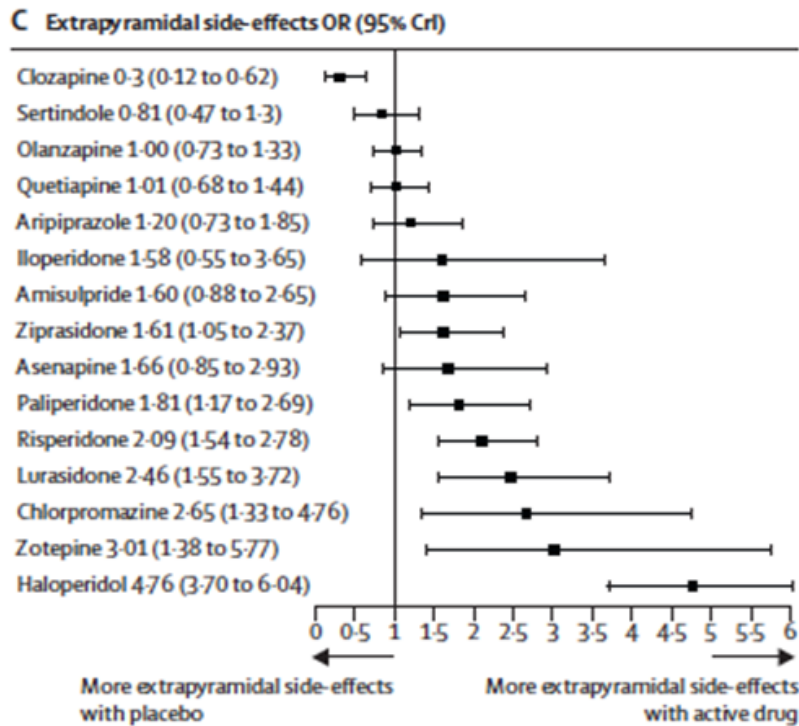
La *dystonie aiguë* avec spasmes de la musculature striée, parfois douloureux, est en général une urgence. En particulier, le spasme de la musculature laryngée peut mener à une détresse respiratoire. Son traitement consistera en la diminution de la posologie de l'antipsychotique ou l'ajout d'un correcteur anticholinergique.

L'*akathisie* est ressentie comme une agitation physique, une incapacité de rester tranquille ou assis. L'akathisie se manifeste par une impatience des jambes, des mouvements constants des pieds, des balancements, des piétinements, ou encore des changements de position répétés. C'est une expérience pénible, généralement accompagnée d'une angoisse. Les formes légères sont souvent confondues avec une anxiété et les formes sévères avec l'agitation liée à la psychose elle-même. La distinction entre agitation et akathisie est cruciale, car si l'agitation vraie peut nécessiter une augmentation de la posologie de l'antipsychotique, l'akathisie doit, au contraire, entraîner une réduction de la dose. Un autre diagnostic différentiel est le syndrome des jambes sans repos. Il peut survenir le soir au coucher le plus souvent, et induit une insomnie. Les médicaments antidopaminergiques peuvent favoriser l'apparition d'un syndrome des jambes sans repos et d'un syndrome des mouvements périodiques des membres. Le traitement de l'akathisie consistera en la réduction de la dose de l'antipsychotique et éventuellement l'ajout d'une benzodiazépine ou bêtabloquant.

Le *syndrome parkinsonien* (Leucht 2013) ressemble au tableau clinique de la maladie de Parkinson et se manifeste par une akinésie (ou bradykinésie), une rigidité avec hypertonie de la musculature striée et des tremblements. Un des premiers signes de ce syndrome est le changement de l'écriture avec micrographisme. Le traitement de ce syndrome parkinsonien comprendra la réduction de dose de l'antipsychotique ou l'ajout d'un correcteur anticholinergique.



Figure 3. Comparaison des symptômes extrapyramidaux entre antipsychotiques (d'après Leucht 2013)



Les *dyskinésies tardives* sont des effets indésirables extrapyramidaux invalidants et stigmatisants. Elles sont généralement caractérisées par des mouvements anormaux de la langue ou des muscles de la mastication (mouvements oro-bucco-linguaux). Il existe aussi des formes atteignant le tronc et menant à un handicap de la marche. Les formes graves ressemblent à un trouble choréoathétosique. L'incidence des dyskinésies tardives durant le traitement avec des antipsychotiques typiques est d'au moins 5% par an. Tous les antipsychotiques peuvent potentiellement provoquer des dyskinésies tardives. Le risque augmente avec l'affinité du médicament pour les récepteurs D2, la dose cumulée et la durée du traitement. Des dyskinésies persistantes ont rarement été décrites après seulement quelques jours de traitement. Le risque est plus élevé chez la femme, la personne âgée et chez des patients atteints d'un trouble cérébral organique, d'un trouble de l'humeur ou d'une toxicomanie, les fortes posologies ou durées de traitement importantes (Tableau 4). Des cas spontanés et sporadiques, sans traitement antipsychotique, ont été signalés avec d'autres médicaments psychotropes (par ex. antiémétiques, antidépresseurs, antiépileptiques et lithium). Les dyskinésies tardives sont plus fréquentes avec les antipsychotiques typiques qu'atypiques. Au niveau physiopathologique, cela correspond à une dégénérescence neuronale par apoptose (hypersensibilité des récepteurs D2 des noyaux gris centraux, neurotoxicité par stress oxydatif) (Seigneurie 2016).



Tableau 4. Facteurs de risque de dyskinésies tardives

Facteurs de risque de DT secondaires aux AP.

Facteurs de risque	
<i>Non médicamenteux</i>	
Âge	Prévalence et sévérité augmentent avec l'âge entre 40 et 70 ans [12,17] Risque 3 à 5 fois supérieur après 55 ans [18]
Sexe féminin	Interaction entre âge et genre : sévérité plus importante chez les femmes ménopausées [19]
Pathologies	Troubles thymiques uni- et bipolaires [17,20] Démences vasculaires et maladie d'Alzheimer [21]
Toxiques	Abus d'alcool ou de cocaïne (voies dopaminergiques) [22]
Symptômes extrapyramidaux aigus	Marqueur de sensibilité individuelle aux AP [17,23,24]
Vulnérabilité neuro-développementale associée à la schizophrénie	Liée au striatum : mouvements anormaux présents chez certains patients schizophrènes naïfs de traitements et/ou chez leurs apparentés sains [25–28] Liée aux noyaux gris centraux : anomalies morphologiques des ganglions de la base chez certains patients [29]
<i>Médicamenteux</i>	
Fortes posologies	Risque significatif à partir d'un équivalent chlorpromazine de 300 mg/j [30]
Durée de traitement	Plus la durée d'exposition est longue, plus le risque de DT augmente
Certaines classes d'AP	Phénothiazines et butyrophénones
Associations d'AP	2 AP ou plus
Exposition intermittente	Corrélation entre le nombre d'interruptions d'AP et l'incidence, la prévalence et la sévérité des DT Hypothèse : les interruptions rendent les systèmes de transmission hypersensibles aux stimulations itératives [31]

Les dyskinésies tardives sont difficiles à traiter (Seigneurie 2016). Parmi les options possibles, notons :

- l'adaptation de la dose de l'antipsychotique (il ne convient pas nécessairement de le stopper ; ce qui a pour effet d'aggraver le problème avec effet rebond), opter pour une substitution vers la clozapine ou d'autres antipsychotiques atypiques
- ajouter un traitement antikinétique (tétrabenazine pour mouvements dyskinétiques du corps).
- toxine botulinique pour les dystonies
- les anticholinergiques antiparkinsoniens ne sont pas indiqués : ils aggravent la symptomatologie.
- les benzodiazépines donnent des résultats contradictoires
- la neurochirurgie : DBS (deep brain stimulation) pour les dyskinésies sévères et pharmaco-résistantes ; stimulation continue et bilatérale du globus pallidus interne

La fréquence des *effets indésirables extrapyramidaux* diffère selon les *classes des antipsychotiques* : l'halopéridol ainsi que la fluphénazine, le flupentixol et le zuclopenthixol induisent fréquemment un syndrome extrapyramidal, en particulier des dyskinésies tardives. La lévomépromazine, le chlorprothixène, la promazine et la pipampérone induisent moins souvent un syndrome extrapyramidal.

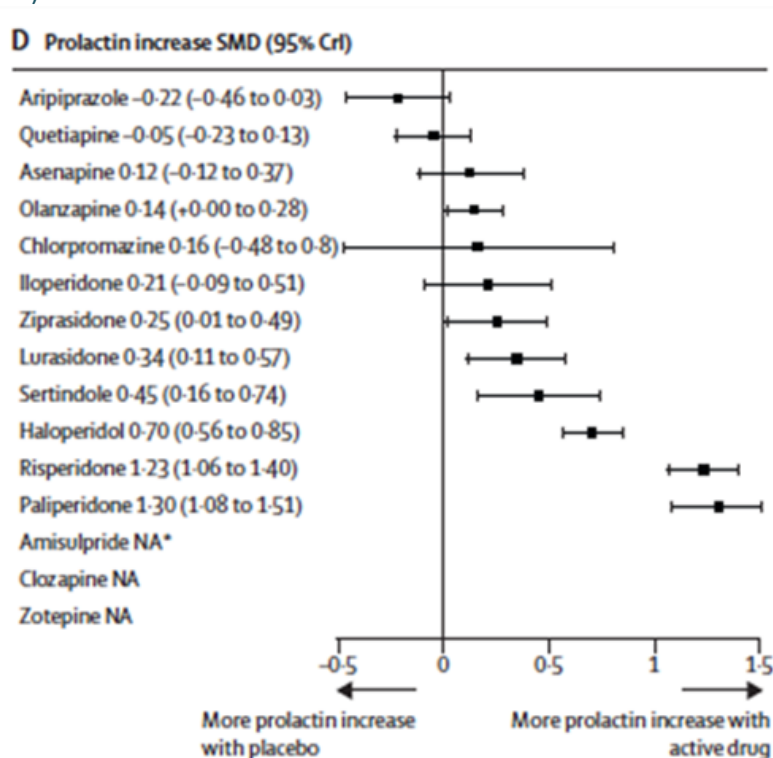


Parmi les antipsychotiques atypiques, la clozapine induit peu d'effets indésirables extrapyramidaux. La rispéridone, la lurasidone, le palipéridone, l'asénapine et l'amisulpride peuvent induire des effets indésirables extrapyramidaux ; cela est plus rare sous olanzapine, sertindole, aripiprazole (sauf en ce qui concerne l'akathisie, relativement fréquente) ou quétiapine.

Le *syndrome neuroleptique malin* est un effet indésirable rare, potentiellement mortel. Il se présente sous forme d'une rigidité musculaire généralisée, d'une instabilité du système nerveux autonome (pâleur, pouls et tension artérielle labiles, irrégularités respiratoires, hyperthermie), d'une leucocytose et d'une augmentation parfois massive de la créatine-kinase (CK). Le diagnostic différentiel (catatonie, encéphalite, etc.) peut être difficile. Un syndrome neuroleptique malin a été décrit avec tous les antipsychotiques. La réduction de la mortalité du syndrome neuroleptique malin au fur et à mesure du temps est le résultat d'une reconnaissance plus rapide du syndrome et d'une prise en charge plus rapide aux soins intensifs (Pileggi 2016). Le début du syndrome malin après l'introduction de l'antipsychotique est le suivant : 16% des cas se développent dans les 24 heures, 66% dans la première semaine et tous les cas surviennent dans les 30 jours après l'introduction de l'antipsychotique (Caroff 1988). Quant au temps moyen de résolution après arrêt de l'antipsychotique, il est d'une semaine dans 63% des cas et d'un mois maximum dans presque tous les cas.

L'*hyperprolactinémie* sous antipsychotiques est le résultat d'antagonisme des voies dopaminergiques tubéro-infundibulaires (Milano 2017). L'augmentation de la prolactinémie lors de traitement chronique se rencontre surtout sous rispéridone, palipéridone et amisulpride, mais également sous halopéridol et quelques autres antipsychotiques. La clozapine ne semble pas associée à une augmentation de la prolactinémie. Les risques reconnus sont une aménorrhée, une galactorrhée, une inhibition de la sexualité et plus rarement une gynécomastie. A long terme, on peut craindre une ostéoporose, surtout lors d'aménorrhée. Un risque d'induire un prolactinome ou un cancer du sein n'est pas démontré.

Figure 4. Comparaison de l'augmentation de la prolactinémie entre antipsychotiques (d'après Leucht 2013)





Les *dysfonctions cognitives antidopaminergiques* se manifestent par des troubles de la mémoire et des fonctions exécutives. On peut aussi observer une anhédonie et une aboulie, notamment plus fréquentes avec l'halopéridol, la fluphénazine, le flupentixol et le zuclopenthixol.

1.3.2.1.2. Effets indésirables antisérotoninergiques

Alors que certaines propriétés antisérotoninergiques (anti-5-HT_{2A} notamment) des antipsychotiques semblent mitiger les effets indésirables extrapyramidaux, ces mêmes récepteurs peuvent être impliqués dans des dysfonctions sexuelles. L'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C} joue un rôle majeur dans l'augmentation de l'appétit.

1.3.2.1.3. Effets indésirables anticholinergiques

L'état confusionnel (delirium) et les crises épileptiques sont dus en partie à une action anticholinergique centrale. Le risque est plus élevé en cas de comorbidité physique ainsi qu'avec les antipsychotiques typiques sédatifs et la clozapine. Le blocage des systèmes cholinergiques centraux mène aussi à des dysfonctions cognitives, en particulier des troubles de la mémoire. Les effets anticholinergiques centraux contribuent aussi à une sédation. La sédation est un des effets indésirables menant le plus souvent à un arrêt de médication par le patient. Si la sédation caractérise évidemment plus les antipsychotiques typiques sédatifs qu'incisifs, parmi les antipsychotiques atypiques, une sédation est plus souvent notée sous clozapine, quétiapine et olanzapine. L'antagonisme des récepteurs cholinergiques périphériques induit des changements cardiovasculaires, oculaires, gastro-intestinaux et uro-génitaux. Les risques majeurs graves sont une arythmie cardiaque, un glaucome aigu, un iléus ou une rétention urinaire.

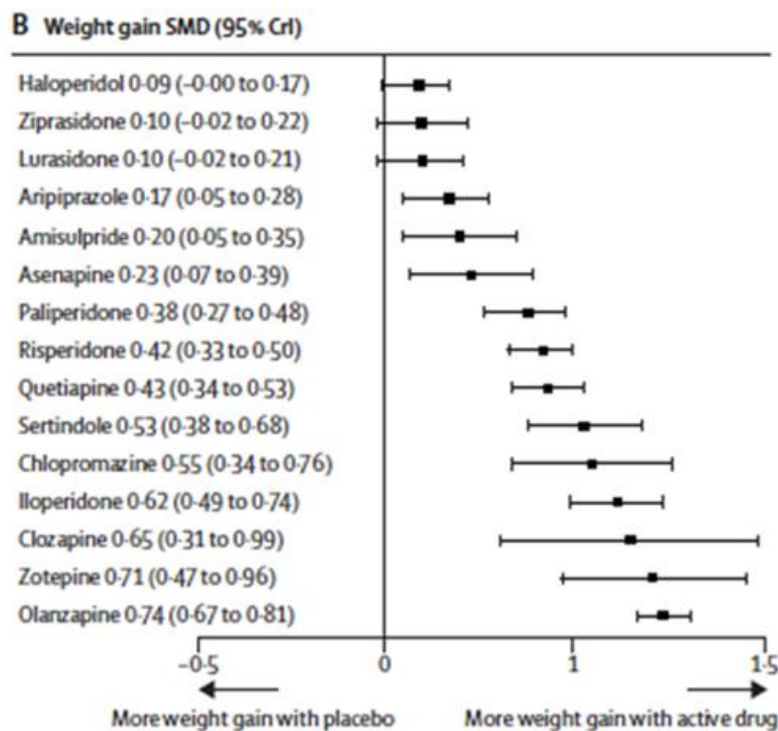
L'halopéridol, la fluphénazine, la pipampérone et le flupentixol induisent peu d'effets anticholinergiques périphériques, peu de tachycardie sinusale et peu d'hypotension. La chlorpromazine, la lévomépromazine, le chlorprothixène et la promazine induisent comparativement plus d'effets anticholinergiques, de tachycardie sinusale et d'hypotension. La lévomépromazine serait particulièrement sédatif. La clozapine est le plus anticholinergique de tous les antipsychotiques ; elle induit aussi une hypotension orthostatique

1.3.2.1.4. Effets indésirables antihistaminergiques

Les effets antihistaminergiques (par antagonisme des récepteurs H₁) se manifestent essentiellement par une sédation et une prise pondérale.



Figure 5. Comparaison de la prise de poids entre antipsychotiques (d'après Leucht 2013)



1.3.2.1.5. Effets indésirables antiadrénergiques

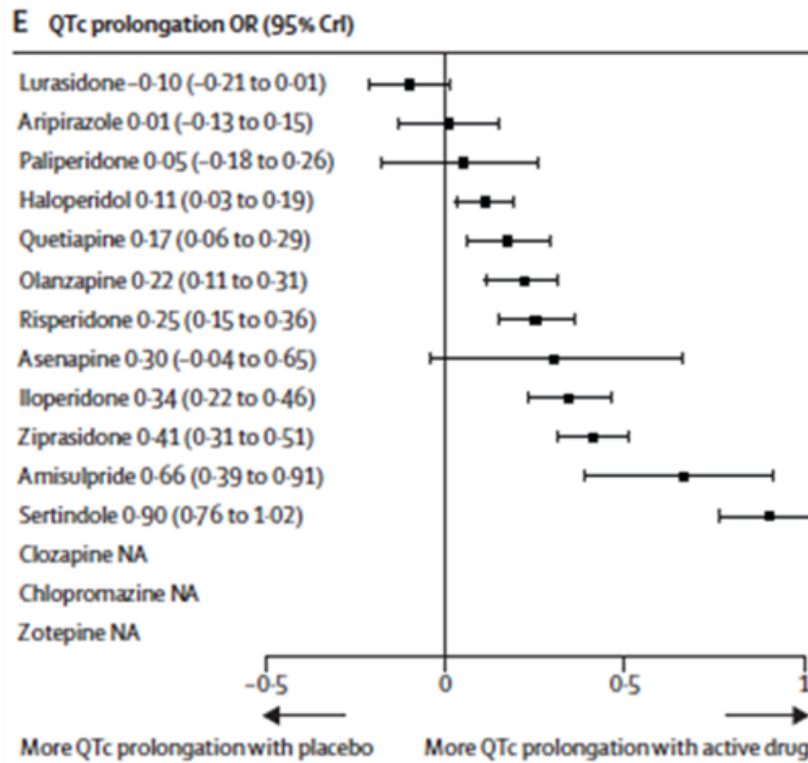
L'antagonisme des récepteurs adrénergiques par les antipsychotiques agit notamment au niveau périphérique pour induire des effets cardiovasculaires comme l'hypotension orthostatique, les vertiges et peut potentialiser les effets hypotenseurs d'autres médicaments.

1.3.2.1.6. Effets indésirables métaboliques, cardiovasculaires, hématologiques

La prise pondérale sous antipsychotiques n'est pas uniquement en fonction d'antagonisme 5-HT_{2C} et H₁ et implique aussi des systèmes périphériques. Ses conséquences métaboliques peuvent représenter des effets indésirables sévères. On la rencontre surtout avec la clozapine, l'olanzapine et la lévomépromazine. L'halopéridol, la lurasidone (selon quelques études) et l'aripiprazole font prendre peu de poids. Tous les antipsychotiques peuvent prolonger l'intervalle QTc. Dans le groupe des molécules le faisant plus fréquemment figurent la lévomépromazine, le sertindole et l'halopéridol. L'aripiprazole pourrait raccourcir l'intervalle QTc. Une leucopénie et une agranulocytose peuvent survenir avec la clozapine, plus rarement avec les autres antipsychotiques typiques et atypiques.



Figure 6. Comparaison de la prolongation de l'intervalle QTc entre antipsychotiques (d'après Leucht 2013)



1.3.3. Conclusion du jury

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 5. Profils des effets indésirables de certains antipsychotiques (Bouckaert 2022 (présentation), Stroup 2018)

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



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

Questions pour le jury :

1. Efficacité :
 - a) Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement des SCPD ?
 - b) Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement des SCPD ?
2. Sécurité :
 - a) Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement des SCPD ?
 - b) Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement des SCPD ?
3. Y a-t-il des recommandations spécifiques sur la déprescription d'antipsychotiques dans le traitement des SCPD ?
4. En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel (produit, voie d'administration) dans le traitement des 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.

2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Efficacité des antipsychotiques pour les SCPD

Tous les guides de pratique recommandent des approches non pharmacologiques et/ou la révision de la réponse clinique aux interventions non pharmacologiques avant de faire appel à un traitement pharmacologique pour des personnes avec démence et qui développent des SCPD.

Médication antipsychotique :

- Ne devrait être proposée que pour le traitement de l'agitation et des psychoses chez des patients avec une démence, lorsque les symptômes sont sévères, dangereux et/ou provoquent une détresse significative chez le patient (APA 2016, AUS 2016, NICE 2018, IRE 2019) ; ou s'il existe un danger immédiat pour le patient ou les aidants proches (AUS 2016, NICE 2018, IRE 2019).
- La gestion pharmacologique doit être le complément, et non le remplacement de l'approche non pharmacologique (AUS 2016, NICE 2018).
- Tous les guides de pratique s'accordent à dire qu'il existe des preuves d'efficacité pour des effets positifs des antipsychotiques sur les SCPD globaux, l'agitation et l'agression. Cependant, APA 2016 et AUS 2016 remarquent que les avantages d'une médication antipsychotique sont - au mieux- limités.
- AUS 2016 recommande que les symptômes cibles soient identifiés, quantifiés et documentés.
- IRE 2019 stipule que toute utilisation d'antipsychotiques pour la gestion de certains symptômes non cognitifs tels que la déambulation, l'accumulation d'objets, l'agitation, la miction inappropriée, l'agression verbale, les cris, la désinhibition sexuelle et les actions répétitives doit être particulièrement justifiée.

Le traitement doit être instauré à faible dose pour être augmenté jusqu'à la plus faible dose efficace tolérée. APA 2016 suggère que la dose initiale pour les patients âgés et fragiles doit être d'un tiers à la moitié de la dose initiale utilisée pour le traitement de psychoses chez les sujets plus jeunes, ou le comprimé avec la plus faible dose disponible. Des facteurs comme les interactions médicamenteuses,



la demi-vie du médicament, la fonction rénale ou hépatique doivent être pris en considération lors de la titration progressive.

Il n'existe pas d'études publiées sur la durée optimale du traitement antipsychotique chez les sujets avec démence. Dans un effort de réduire les risques du traitement :

- IRE 2019 et APA 2016 recommandent de réduire progressivement et d'arrêter le médicament dans les 3 ou 4 mois après son instauration.
- NICE 2018 propose une utilisation la plus brève possible.

Les différents guides de pratique clinique recommandent également d'arrêter le traitement aux antipsychotiques si le sujet n'obtient pas un avantage net permanent par leur prise dans un délai relativement court.

- AUS 2016 mentionne un délai d'une à deux semaines.
- APA 2016 recommande un essai de 4 semaines à une dose adéquate. Une titration plus poussée de la dose peut être indiquée en cas de réponse partielle au traitement antipsychotique.
- IRE 2019 indique qu'il faut diminuer et arrêter les antipsychotiques lorsque cela est possible, après discussion avec le patient et/ou ses aidants proches.

Canada 2018 est un guide de pratique spécifique sur l'arrêt des antipsychotiques et ne formule dès lors pas de recommandations spécifiques pour la prise en charge des SCPD.

2.1.1.2. Que disent les études ?

2.1.1.2.1. SGA versus placebo pour les SCPD

2.1.1.2.1.1. Aripiprazole versus placebo

Aripiprazole versus placebo for BPSD

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Breder 2004/Mintzer 2007, De Deyn 2005, Streim 2004/Streim 2008
--

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) a comparé l'aripiprazole au placebo pour le traitement des SCPD. Trois études dans un contexte de maison de repos et de soins ont été incluses, chacune d'une durée de 10 semaines (Breder 2004/Mintzer 2007, De Deyn 2005, Streim 2004/Streim 2008).

Deux études avaient un risque incertain de génération de séquence. (Breder 2004/Mintzer 2007, De Deyn 2005) Dans 2 études, le taux d'abandon était élevé (> 20% dans chaque bras). (Breder 2004/Mintzer 2007, Streim 2004/ Streim 2008)

Il y avait un **effet statistiquement significatif** de l'aripiprazole par rapport au placebo pour le traitement de patients avec des **SCPD globaux**. (*GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Il y avait un **effet statistiquement significatif** de l'aripiprazole par rapport au placebo pour le traitement de la **psychose** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Deux études ont été incluses pour la comparaison de l'aripiprazole versus placebo pour le critère de jugement agitation (Breder 2004/Mintzer 2007, Streim 2004/Streim 2008).

Il y avait un **effet statistiquement significatif** de l'aripiprazole par rapport au placebo pour le traitement de l'**agitation** chez des patients avec des SCPD.



(GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

2.1.1.2.1.2. Asénapine versus placebo

La synthèse méthodique de Yunusa 2019 n'a pas trouvé d'études comparant l'asénapine au placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Preuves insuffisantes

2.1.1.2.1.3. Clozapine versus placebo

La synthèse méthodique de Yunusa 2019 n'a pas trouvé d'études comparant la clozapine au placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Preuves insuffisantes

2.1.1.2.1.4. Olanzapine versus placebo

Olanzapine versus placebo for BPSD

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including De Deyn 2004, Deberdt 2005, Kennedy 2005, Schneider 2006/Sultzer 2008, Street 2000

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) a comparé l'olanzapine au placebo pour le traitement des SCPD. Un total de 5 études a été inclus, avec une durée d'étude de 6 à 26 semaines (De Deyn 2004, Deberdt 2005, Kennedy 2005, Schneider 2006/Sultzer 2008, Street 2000). Une étude n'a pas été incluse pour les critères de jugement SCPD globaux et l'agitation (Kennedy 2005).

Schneider 2006/Sultzer 2008 avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé). L'étude de De Deyn 2004 avait un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence et du manque d'analyse en ITT. Deberdt 2005 avait un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'une génération de séquence incertaine (score de Jadad 2/5). Le taux d'abandon était élevé dans la plupart des études.

Il y avait un **effet statistiquement significatif** de l'olanzapine par rapport au placebo pour le traitement de patients avec des **SCPD globaux**. *(GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)*

Il n'y avait **pas de différence** entre l'olanzapine et placebo pour le traitement de la **psychose** chez des patients avec des SCPD. *(GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)*

Il y avait un **effet statistiquement significatif** de l'olanzapine par rapport au placebo pour le traitement de l'**agitation** chez des patients avec des SCPD. *(GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)*

2.1.1.2.1.5. Palipéridone versus placebo

La synthèse méthodique de Yunusa 2019 n'a pas retrouvé d'études comparant la palipéridone au placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Preuves insuffisantes



2.1.1.2.1.6. Quétiapine versus placebo

Quetiapine versus placebo for BPSD

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Ballard 2005, Paleacu 2008, Schneider 2006/Sultzer 2008, Tariot 2006, Zhong 2004/Zhong 2007

AHRQ 2011 a comparé la quétiapine au placebo pour le traitement des SCPD. Trois études d'une durée de 6 à 12 semaines ont été incluses pour les critères de jugement SCPD globaux et psychose (Schneider 2006/Sultzer 2008, Tariot 2006, Zhong 2004/Zhong 2007). Deux études supplémentaires d'une durée de 6 semaines et de 26 semaines ont été incluses pour le critère de jugement agitation (Ballard 2005, Paleacu 2008).

Schneider 2006/Sultzer 2008 avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé). L'étude de Paleacu 2008 avait un échantillon de taille réduite (n = 40), globalement un risque de biais intermédiaire en raison d'un risque incertain de génération de séquence. Le taux d'abandon était élevé dans l'ensemble des études.

Il n'y avait **pas de différence** entre la quétiapine et placebo pour le traitement de patients avec des **SCPD globaux**. (*GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Il n'y avait **pas de différence** entre la quétiapine et placebo pour le traitement de la **psychose** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Il n'y avait **pas de différence** entre la quétiapine et placebo pour le traitement de l'**agitation** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

2.1.1.2.1.7. Risperidone versus placebo

Risperidone versus placebo for BPSD

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Brodaty 2003/Brodaty 2005, Deberdt 2005, De Deyn 1999, Katz 1999, Mintzer 2006, Schneider 2006/Sultzer 2008

AHRQ 2011 a comparé la rispéridone au placebo pour le traitement des SCPD. Au total 6 études d'une durée de 8 à 12 semaines ont été incluses (Brodaty 2003/Brodaty 2005, Deberdt 2005, De Deyn 1999, Katz 1999, Mintzer 2006, Schneider 2006/Sultzer 2008). Une étude n'a pas été incluse pour le critère de jugement de psychose (De Deyn 1999).

Schneider 2006/Sultzer 2008 avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé). L'étude de De Deyn 1999, Mintzer 2006 et celle de Deberdt 2005 (score de Jadad 2/5) avaient un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence. Le taux d'abandon était élevé dans la plupart des études.

Il y avait un **effet statistiquement significatif** de la quétiapine par rapport au placebo pour le traitement de patients avec des **SCPD globaux**. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Il y avait un **effet statistiquement significatif** de la quétiapine par rapport au placebo pour le traitement de la **psychose** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)



Il y avait un **effet statistiquement significatif** de la quétiapine par rapport au placebo pour le traitement de l'**agitation** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

2.1.1.2.1.8. Sertindole versus placebo

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé d'études comparant le sertindole au placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Preuves insuffisantes

2.1.1.2.2. SGA versus halopéridol pour les SCPD

SGA versus haloperidol for BPSD

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Moretti 2005, Verhey 2006, Savaskan 2006, Tariot 2006, De Deyn 1999.

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) a comparé les SGA en tant que groupe avec l'halopéridol pour le traitement des SCPD. Il y avait trop peu d'essais pour pouvoir les sommer par SGA spécifiques. Un total de 5 études avec des durées d'étude de 5 à 12 semaines et une étude d'une durée de 12 mois ont été incluses (Moretti 2005, Verhey 2006, Savaskan 2006, Tariot 2006, De Deyn 1999). Une étude n'a pas été incluse pour le critère de jugement agitation. (Moretti 2005)

L'olanzapine (Moretti 2005, Verhey 2006) et la quétiapine (Savaskan 2006, Tariot 2006) ont été chacune étudiée dans 2 RCT et la rispéridone (De Deyn 1999) dans une étude.

Deux études (Moretti 2005, Savaskan 2006) incluses dans la méta-analyse ne correspondaient pas aux critères d'inclusion du groupe bibliographique en raison de leur concept ouvert. Le groupe bibliographique a décidé de maintenir le résultat des méta-analyses. Une étude n'avait qu'un échantillon de taille réduite (n = 30) (Savaskan 2006), cependant, les 2 études avaient une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad $\leq 2/5$.

Les 3 autres études avaient une bonne évaluation pour la qualité avec un score de Jadad $\geq 3/5$. Le taux d'abandon était élevé dans les 2 études les plus vastes. (Tariot 2006, De Deyn 1999)

Il n'y avait **pas de différence d'efficacité** entre les SGA et l'halopéridol pour les **SCPD globaux**. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Il n'y avait **pas de différence d'efficacité** entre les SGA et l'halopéridol pour l'**agitation** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

2.1.1.2.3. SGA versus SGA pour les SCPD

2.1.1.2.3.1. Rispéridone versus olanzapine

Risperidone versus olanzapine for BPSD

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Deberdt 2005, Schneider 2006/Sultzer 2008

La synthèse méthodique de AHRQ 2011 (Maglione 2011) a comparé la rispéridone à l'olanzapine pour son efficacité chez des patients présentant des SCPD. Deux RCT (Deberdt 2005, Schneider 2006) avec une durée d'étude de 10 à 12 semaines, ont été incluses. Les données n'ont pas pu être sommées.

Une étude avait un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence et d'un taux d'abandon élevé. (Deberdt 2005) La seconde étude avait une



mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé). (Schneider 2006)

Il n'y avait **pas de différence** d'efficacité entre la rispéridone et l'olanzapine pour les **SCPD globaux**. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** d'efficacité entre la rispéridone et l'olanzapine pour le traitement de la **psychose** chez des patients avec des SCPD. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** d'efficacité entre la rispéridone et l'olanzapine pour le traitement de l'**agitation** chez des patients avec des SCPD. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

2.1.1.2.3.2. Rispéridone versus quétiapine

Risperidone versus quetiapine for BPSD

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Rainer 2007, Schneider 2006/Sultzer 2008

La synthèse méthodique de AHRQ 2011 (Maglione 2011) a comparé la rispéridone à la quétiapine pour son efficacité chez des patients avec des SCPD. Deux RCT (Rainer 2007, Schneider 2006/Sultzer 2008) d'une durée d'étude de 8 à 12 semaines ont été incluses. Les données n'ont pas pu être sommées. Une étude n'a pu être incluse pour le critère de jugement psychose (Rainer 2007).

L'étude de Schneider 2006/Sultzer 2008 avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé). Rainer 2007 avait globalement un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de mise en aveugle.

Il n'y avait **pas de différence d'efficacité** entre la rispéridone et la quétiapine pour les **SCPD globaux**. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence d'efficacité** entre la rispéridone et la quétiapine pour le traitement de la **psychose** chez des patients avec des SCPD. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence d'efficacité** entre la rispéridone et la quétiapine pour le traitement de l'**agitation** chez des patients avec des SCPD. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



2.1.2. Avis de l'expert (Peeters 2022) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

2.1.2.1. Les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD), faut-il prescrire ou proscrire les antipsychotiques ?

Les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence sont, avec les troubles cognitifs, une composante clinique majeure de la maladie d'Alzheimer et des pathologies apparentées.

L'International Psychogeriatric Association (IPA) définit les SCPD comme des symptômes de distorsions de la perception, du contenu de la pensée, de l'humeur ou du comportement fréquemment observés chez les personnes présentant une démence (Benoit 2005). Leur survenue est souvent inopinée et peu prévisible. Ils sont principalement épisodiques et fluctuants en intensité. Ils sont, en général, les symptômes les plus envahissants, les plus épuisants à gérer pour les aidants et les équipes et les plus difficiles à supporter pour les autres patients ou résidents. Mais surtout, ils altèrent la qualité de vie de la personne qui en souffre.

Les SCPD sont classés selon le type d'expression :

- troubles affectifs et émotionnels : apathie, anxiété, dépression...
- troubles psychotiques : hallucinations (principalement visuelles), délire (persécution, paranoïa) ...
- troubles du comportement : opposition, agitation, agressivité, impulsivité, déambulation, désinhibition, comportements vocaux inadaptés...
- troubles des fonctions élémentaires : sommeil, continence...

Ce classement a un intérêt diagnostique et thérapeutique pratique.

Les symptômes sont variables dans le temps et sont fréquemment associés entre eux. (Benoit 2005)

Faut-il traiter les troubles du comportement par une pharmacologie suppressive et faire l'économie du sens que le malade cherche maladroitement à exprimer parce que ses perspectives langagières sont altérées ?

La qualité des soins passe par une réflexion centrée sur la personne. La valorisation, la qualification, la validation émotionnelle sont des processus d'entrée en relation particulièrement importants pour le bien-être de la personne âgée, et donc pour la prévention des troubles du comportement. La médecine doit être un mélange soigneusement dosé de sciences et d'humanisme. Pour atteindre cet objectif, il faut se centrer d'une part sur la relation et la communication entre l'aidant et le patient, d'autre part sur le bien-être du patient et enfin son l'environnement afin d'avoir un milieu le plus rassurant possible. (Thomas 2009)

L'approche non pharmacologique doit donc être le traitement préconisé des SCPD légers à modérés. Elle peut être efficace à visée préventive mais aussi à visée curative pour des comportements tels que la déambulation, l'accumulation d'objets, la miction inappropriée, les vocalisations, la désinhibition sexuelle et les actions répétitives. Ces comportements sont assez réfractaires à la médication. L'utilisation d'antipsychotiques doit donc être particulièrement réfléchie.

Avant d'envisager de commencer les antipsychotiques, il est important de rechercher des causes sous-jacentes éventuelles des SCPD (causes somatiques ou psychiatriques, facteurs prédisposants et précipitants). De préférence, cette évaluation devrait être effectuée en équipe multidisciplinaire.



Les données de l'OCDE montrent que la Belgique est un grand prescripteur d'antipsychotiques chez les personnes âgées. En Suède et aux Pays-Bas, le nombre de prescriptions est deux fois moindre qu'en Belgique. On observe toutefois une légère diminution en Belgique depuis 2011.

En 2016, des antipsychotiques ont été prescrits à 6 % de la population de plus de 65 ans. La fréquence de prescription augmente avec l'âge : 4 % pour les 65-74 ans et 11 % pour les plus de 85 ans. On observe des variations géographiques importantes, avec 4 % de prescriptions dans la province d'Anvers, jusque 8 % dans les provinces du Limbourg et de Liège. Le problème est particulièrement préoccupant dans les maisons de repos, où 32 % des résidents de plus de 75 ans reçoivent des antipsychotiques. (Belgium.be 2019)

2.1.2.2. Prise en charge médicamenteuse

2.1.2.2.1. Indications de prescription des antipsychotiques

Les antipsychotiques peuvent être envisagés dans le traitement des symptômes psychotiques modérés ou sévères, de l'agitation sévère et de l'agressivité sévère avec auto ou hétéro-agressivité. C'est à dire quand la sévérité des SCPD met en danger immédiat le patient, altère son fonctionnement et provoque une détresse significative ou est une menace ou une source importante de souffrance pour son entourage. L'efficacité des antipsychotiques s'avère plus grande lorsque les symptômes sont graves, quoiqu'il faille maintenir des attentes réalistes puisque leur efficacité est limitée. Les symptômes cibles doivent donc être identifiés, quantifiés et documentés.

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

Il existe encore à ce jour peu d'études contrôlées dans ce domaine. On trouve en revanche de nombreuses études ouvertes, conduites sur une faible durée, sur des faibles échantillons ou encore des conclusions extrapolées du sujet âgé sain et souvent plus jeune que celui rencontré dans notre pratique. L'usage des antipsychotiques chez les personnes âgées devrait de ce fait être peu répandu étant donné que trop peu de données probantes existent en faveur de l'utilisation de cette classe thérapeutique chez cette catégorie de personne. Nous devons donc nous laisser guider par de bonnes pratiques cliniques pour étayer des recommandations.

La prescription d'un antipsychotique doit impérativement reposer sur une analyse individuelle des risques et des bénéfices. Ceci doit être évalué par le clinicien et discuté avec la personne présentant une démence et ses aidants proches.

2.1.2.2.2. Avant de prescrire

Il faut aviser systématiquement le patient et son représentant des risques accrus de morbidité et de mortalité liés à l'usage d'antipsychotiques. Un consentement éclairé de la personne ou de son substitut devrait être préalablement obtenu. (Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2014)

Il est souhaitable de faire au minimum un électrocardiogramme chez le patient avec une histoire de maladie cardiovasculaire, d'arythmie cardiaque ou une combinaison de médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT, compte tenu des effets cardiaques potentiels des antipsychotiques.

Cependant, il peut être difficile de le faire en raison des problèmes d'agitation, d'agressivité ou de la symptomatologie psychotique du patient. Le jugement du clinicien demeure alors important.



2.1.3. Conclusion du jury

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.

2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Sécurité des antipsychotiques

Tous les guides de pratique cliniques mettent en garde contre les effets indésirables significatifs et les risques associés aux traitements antipsychotiques, y compris la mortalité. L'emploi d'antipsychotiques dans le contexte de la démence doit rester limité exclusivement à des situations impliquant un besoin urgent de traitement.

Tous les guides de pratique s'accordent à dire que le choix de l'antipsychotique doit reposer sur une analyse individuelle des risques et des bénéfices. Ceci doit être évalué par le clinicien et discuté avec la personne présentant une démence et les aidants proches/la famille.

- NICE 2018 apporte une aide décisionnelle permettant d'appuyer la discussion des professionnels de la santé au sujet des avantages et des inconvénients des antipsychotiques avec les patients et leur famille.
- AUS 2016 et IRE 2019 ont formulé des recommandations formelles pour évaluer et discuter les facteurs de risque vasculaires cérébraux, l'éventuel risque accru d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire, et des effets indésirables potentiels sur les capacités cognitives.

APA 2016 mentionne clairement et discute les effets indésirables suivants :

- Mortalité, effets métaboliques, effets pulmonaires, déclin cognitif, sédation/fatigue, effets anticholinergiques, hypotension orthostatique, risque cardio-vasculaire, allongement de l'intervalle QTc, dysfonctionnement sexuel et symptômes extrapyramidaux (parkinsonisme, dystonie, dyskinésie tardive).
- Le risque cardio-vasculaire est accru pour tous les antipsychotiques, le risque étant le plus élevé au début du traitement, et le risque est plus élevé avec la rispéridone et l'olanzapine.
- Les effets métaboliques des antipsychotiques (prise de poids, diabète, dyslipidémie et syndrome métabolique) ne sont pas aussi prononcés chez les individus avec une démence que chez les jeunes adultes. Ce risque semble le plus élevé avec l'olanzapine et la rispéridone et le plus faible avec l'aripiprazole et les FGA puissants.



- Le traitement par antipsychotiques chez les individus présentant une démence semble porteur d'un risque accru de pneumonie et de thromboembolie veineuse, sans différence apparente entre les FGA et les SGA.

IRE 2019 reconsidère que les preuves sont insuffisantes pour formuler une recommandation sur le risque d'effets indésirables cognitifs. Le risque de préjudice dû à un accident vasculaire cérébral ou au décès d'une personne atteinte de démence est suffisamment préoccupant sans qu'il soit nécessaire d'examiner en plus si les antipsychotiques ont accéléré le déclin cognitif.

AUS 2016 et IRE 2019 recommandent également de ne pas prescrire d'antipsychotiques pour les sujets avec la maladie d'Alzheimer, une démence vasculaire ou des démences mixtes avec des SCPD légers à modérés en raison du risque accru d'effets indésirables cérébrovasculaires et de décès.

Tous les guides de pratique mettent particulièrement en garde contre le risque d'aggravation des troubles moteurs et de réactions d'hypersensibilité aux antipsychotiques chez les sujets avec la maladie de Parkinson ou une démence à corps de Lewy lors de la prise d'antipsychotiques. IRE 2019 a formulé des recommandations spécifiques dans ce contexte et conseille de contacter une équipe spécialisée ayant de l'expérience dans la prise en charge de ces personnes.

2.2.1.1. Que disent les études ?

2.2.1.2.1. Sécurité : accidents vasculaires cérébraux

2.2.1.2.1.1. SGA versus placebo pour les SCPD

Aripiprazole versus placebo

Aripiprazole versus placebo for BPSD - CVA
Bibliography: Ma 2014, including De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008

La synthèse méthodique de Ma 2014 a comparé l'aripiprazole au placebo pour le risque d'AVC chez des patients avec des SCPD. Trois RCT (De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008) d'une durée d'étude de 10 semaines ont été incluses.

Deux des trois études incluses avaient globalement un risque de biais modéré, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence. (De Deyn 2005, Mintzer 2007) Le taux d'abandon était élevé (> 20%) dans les 2 études les plus vastes. (Mintzer 2007), Streim 2008)

Il n'y avait **pas de différence** entre l'aripiprazole et placebo pour **le risque d'AVC** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Olanzapine versus placebo

Olanzapine versus placebo for BPSD – CVA
Bibliography: Ma 2014, including Deberdt 2005, Schneider 2006

La synthèse méthodique de Ma 2014 a comparé l'olanzapine au placebo pour le risque d'AVC chez des patients avec des SCPD. Deux RCT (Deberdt 2005, Schneider 2006) avec une durée d'étude de 10 à 12 semaines ont été incluses.

Une étude avait un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence et d'un taux d'abandon élevé. (Deberdt 2005) La seconde étude avait une



mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé). (Schneider 2006)

Il n'y avait **pas de différence** entre l'olanzapine et placebo pour le **risque d'AVC** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Quétiapine versus placebo

Quetiapine versus placebo for BPSD - CVA

Bibliography: Ma 2014,
including Schneider 2006, Tariot 2006, Zhong 2007

La synthèse méthodique de Ma 2014 a comparé la quétiapine au placebo pour le risque d'AVC chez des patients avec des SCPD. Trois RCT (Schneider 2006, Tariot 2006, Zhong 2007) d'une durée d'étude de 10 à 12 semaines ont été incluses.

La plus vaste des 3 études avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé). (Schneider 2006) Le taux d'abandon était globalement élevé.

Il n'y avait **pas de différence** entre la quétiapine et placebo pour le **risque d'AVC** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Risperidone versus placebo

Risperidone versus placebo for BPSD - CVA

Bibliography: Ma 2014,
including Brodaty 2003, Deberdt 2005, Mintzer 2006, Schneider 2006

La synthèse méthodique de Ma 2014 a comparé la rispéridone au placebo pour le risque d'AVC chez des patients avec des SCPD. Quatre RCT (Brodaty 2003, Deberdt 2005, Mintzer 2006, Schneider 2006) d'une durée d'étude de 10 à 12 semaines ont été incluses.

Une étude avait un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence et d'un taux d'abandon élevé. (Deberdt 2005) Une autre étude avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé). (Schneider 2006) Le taux d'abandon était généralement élevé dans l'ensemble des études.

Il y avait **significativement plus d'AVC** avec la rispéridone par rapport au placebo chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

SGA en tant que groupe versus placebo

SGA versus placebo for BPSD - CVA

Bibliography: Ma 2014,
Including Brodaty 2003, De Deyn 2005, Deberdt 2005, Mintzer 2007, Schneider 2006, Tariot 2006, Mintzer 2006, Zhong 2007, Streim 2008

La synthèse méthodique de Ma 2014 a comparé les SGA en tant que groupe (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone) au placebo pour le risque d'AVC chez des patients avec des SCPD. Au total, 9 RCT ont été incluses. La durée d'étude variait de 8 à 12 semaines.

De nombreuses études souffraient de risques de biais (voir les comparaisons individuelles).



Il y avait **significativement plus d'AVC** avec les SGA en tant que groupe par rapport au placebo chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

SGA versus halopéridol pour les SCPD

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) n'a pas trouvé d'études comparant les SGA à l'halopéridol pour le risque d'AVC chez des patients avec une démence.

GRADE : Preuves insuffisantes

SGA versus SGA pour les SCPD

Rispéridone versus olanzapine

Risperidone versus olanzapine for BPSD - CVA

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Deberdt 2005, Schneider 2006/Sultzer 2008

La synthèse méthodique de AHRQ 2011 (Maglione 2011) a comparé la rispéridone à l'olanzapine pour le risque d'AVC chez des patients avec des SCPD. Deux RCT (Deberdt 2005, Schneider 2006) d'une durée d'étude de 10 à 12 semaines ont été incluses.

Une étude avait un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence et d'un taux d'abandon élevé. (Deberdt 2005) La seconde étude avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé). (Schneider 2006)

Il n'y avait **pas de différence** entre la rispéridone et l'olanzapine pour le **risque d'AVC** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Rispéridone versus quétiapine

Risperidone versus quetiapine for BPSD - CVA

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Rainer 2007, Schneider 2006/Sultzer 2008

La synthèse méthodique de AHRQ 2011 (Maglione 2011) a comparé la rispéridone à la quétiapine pour le risque d'AVC chez des patients avec des SCPD. Deux RCT (Rainer 2007, Schneider 2006) avec une durée d'étude de 10 à 12 semaines ont été incluses.

Une étude avait un risque de biais intermédiaire en raison d'un risque incertain de mise en aveugle. (Rainer 2007) La seconde étude avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé). (Schneider 2006)

Il n'y avait **pas de différence** entre la rispéridone et la quétiapine pour le **risque d'AVC** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

2.2.1.2.2. Sécurité : mortalité

2.2.1.2.2.1. SGA versus placebo pour les SCPD

Aripiprazole versus placebo

Aripiprazole versus placebo for BPSD - Mortality

Bibliography: Yeh TC 2019, including De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008



La synthèse méthodique de Yeh 2019 a inclus 3 RCT comparant l'aripiprazole au placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude était chaque fois de 10 semaines.

Deux études avaient globalement un risque de biais modéré, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence. (Mintzer 2007, De Deyn 2005) Le taux d'abandon était élevé dans 2 études (>20%). (Mintzer 2007, Streim 2008)

Il n'y avait **pas de différence** entre l'aripiprazole et placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Olanzapine versus placebo

Olanzapine versus placebo for BPSD - Mortality

Bibliography: Yeh TC 2019, including Satterlee 1995, Street 2000, De Deyn 2004

La synthèse méthodique de Yeh 2019 a inclus 3 RCT comparant l'olanzapine au placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude variait de 6 à 10 semaines.

Deux études ont été jugées comme présentant globalement un risque de biais élevé et une étude avait un risque de biais incertain. Le taux d'abandon était globalement élevé.

Il n'y avait **pas de différence** entre l'olanzapine et placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Quétiapine versus placebo

Quetiapine versus placebo for BPSD - Mortality

Bibliography: Yeh TC 2019, including Ballard 2005, Tariot 2006, Zhong 2007

La synthèse méthodique de Yeh 2019 a inclus 3 RCT comparant la quétiapine au placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude variait de 10 à 26 semaines.

L'étude de Ballard 2005 avait un risque incertain de mise en aveugle. Tariot 2006 avait un risque incertain de génération de séquence et de secret de l'attribution. Le taux d'abandon était élevé (> 20%) dans les 3 études.

Il n'y avait **pas de différence** entre la quétiapine et placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Risperidone versus placebo

Risperidone versus placebo for BPSD - Mortality

Bibliography: Yeh TC 2019, including De Deyn 1999, Katz 1999, Brodaty 2003, Mintzer 2006, RIS-BEL-14 (unpublished), RIS-INT-83 (unpublished)

La synthèse méthodique de Yeh 2019 a inclus 6 RCT comparant la rispéridone au placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude variait de 4 à 12 semaines.

De Deyn 1999 avait un risque incertain dans 3 domaines, Katz 1999 dans 2 domaines, Mintzer 2006 dans un domaine. Toutes les études incluses avaient au moins un risque de biais incertain de génération de séquence. Les 2 petites études non publiées avaient un risque incertain dans la plupart des domaines. Aucune de ces études n'avait un risque de biais élevé dans quelque domaine. Le taux d'abandon était globalement élevé dans l'ensemble des études.



Il n'y avait **pas de différence** entre la rispéridone et placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

SGA en tant que groupe versus placebo

SGA versus placebo for BPSD - Mortality

Bibliography: Yeh TC 2019, including De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008, Satterlee 1995, Street 2000, De Deyn 2004, Ballard 2005, Tariot 2006, Zhong 2007, De Deyn 1999, Katz 1999, Brodaty 2003, Mintzer 2006, RIS-BEL-14 (unpublished), RIS-INT-83 (unpublished)

La synthèse méthodique de Yeh 2019 a inclus 15 RCT comparant les SGA (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone) au placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude variait de 4 à 26 semaines.

Il n'y avait **pas de différence** entre les SGA (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone) et placebo pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

2.2.1.2.2.2. SGA versus halopéridol pour les SCPD

SGA versus haloperidol for BPSD - mortality

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011) including Moretti 2005

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) a inclus une étude comparant la mortalité entre les SGA et FGA chez des patients avec des SCPD. Moretti 2005 a comparé l'olanzapine au FGA (60 patients recevant le chlorhydrate de promazine et 113 patients recevant l'halopéridol). L'étude avait un suivi de 12 mois.

L'étude de Moretti 2005 n'a pas satisfait aux critères d'inclusion du groupe bibliographique pour le type d'étude (étude ouverte). Le groupe bibliographique a cependant décidé d'en retenir les résultats pour le critère de jugement de mortalité. Cette étude avait une mauvaise évaluation pour la qualité en raison d'un score de Jadad de 0/5. Aucun résultat séparé n'a été publié pour l'halopéridol et le chlorhydrate de promazine.

Aucune autre RCT n'a été retrouvée qui comparait la mortalité entre les autres SGA et l'halopéridol.

Il n'y avait **pas de différence de mortalité** entre l'olanzapine et le FGA chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

2.2.1.2.2.3. SGA versus SGA pour les SCPD

Rispéridone versus olanzapine

Risperidone versus olanzapine for BPSD - Mortality

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011) including Schneider 2006/Sultzer 2008, Rainer 2007

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) a inclus une étude comparant la mortalité entre la rispéridone et l'olanzapine chez des patients avec des SCPD. (Schneider 2006) La durée d'étude était de 12 semaines.

L'étude de Schneider 2006/Sultzer 2008 avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé).



Il n'y avait **pas de différence** entre la rispéridone et l'olanzapine pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Rispéridone versus quétiapine

Risperidone versus quetiapine for BPSD - Mortality

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011) including Schneider 2006/Sultzer 2008, Rainer 2007

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) a inclus 2 études comparant la mortalité entre la rispéridone et la quétiapine chez des patients avec des SCPD. (Schneider 2006, Rainer 2007) La durée d'étude était de 8 à 12 semaines.

L'étude de Schneider 2006/Sultzer 2008 avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé). L'étude de Rainer 2007 avait un risque de biais intermédiaire, surtout en raison du risque incertain de mise en aveugle.

Il n'y avait **pas de différence** entre la rispéridone et la quétiapine pour la **mortalité** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

2.2.1.2.3. Sécurité : symptômes extrapyramidaux

2.2.1.2.3.1. SGA versus placebo pour les SCPD

Aripiprazole versus placebo

Aripiprazole versus placebo for BPSD – extrapyramidal symptoms

Bibliography: Ma 2014, including De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008

La synthèse méthodique de Ma 2014 a comparé l'aripiprazole au placebo pour le risque de symptômes extrapyramidaux chez des patients avec des SCPD. Trois RCT (De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008) avec une durée d'étude de 10 semaines ont été incluses.

Deux des 3 études incluses avaient globalement un risque de biais modéré, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence. (De Deyn 2005, Mintzer 2007) Le taux d'abandon était élevé (>20%) dans les 2 études les plus vastes. (Mintzer 2007, Streim 2008)

Il n'y avait pas de différence entre l'aripiprazole et placebo pour le risque de symptômes extrapyramidaux chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Olanzapine versus placebo

Olanzapine versus placebo for BPSD – extrapyramidal symptoms

Bibliography: Ma 2014, including Deberdt 2005, Schneider 2006/Sultzer 2008

La synthèse méthodique de Ma 2014 a comparé l'olanzapine au placebo pour le risque de symptômes extrapyramidaux chez des patients avec des SCPD. Deux RCT (Deberdt 2005, Schneider 2006) avec une durée d'étude de 10 à 12 semaines ont été incluses.

Une étude avait un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence et d'un taux d'abandon élevé. (Deberdt 2005) La seconde étude avait une



mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé). (Schneider 2006)

Il y avait **significativement plus de symptômes extrapyramidaux** avec l'olanzapine par rapport au placebo chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Quétiapine versus placebo

Quetiapine versus placebo for BPSD – extrapyramidal symptoms

Bibliography: Ma 2014, including Paleacu 2008, Schneider 2006/Sultzer 2008, Tariot 2006, Zhong 2004/Zhong 2007

La synthèse méthodique de Ma 2014 a comparé la quétiapine au placebo pour le risque de symptômes extrapyramidaux chez des patients avec des SCPD. Quatre RCT (Paleacu 2008, Schneider 2006, Tariot 2006, Zhong 2007) d'une durée d'étude de 6 à 12 semaines ont été incluses.

La plus grande étude avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 1/5 (simple aveugle, groupes initialement non similaires, évaluateur des critères de jugement non dissimulé). (Schneider 2006) Deux autres études avaient globalement un risque de biais faible. (Tariot 2006, Zhong 2007) Une étude de petite taille (n = 40) avait un risque de biais intermédiaire en raison d'un risque incertain de génération de séquence. (Paleacu 2008) Le taux d'abandon était globalement élevé dans l'ensemble des études.

Il n'y avait **pas de différence** entre la quétiapine et placebo pour **les symptômes extrapyramidaux** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Risperidone versus placebo

Risperidone versus placebo for SCPD – extrapyramidal symptoms

Bibliography: Ma 2014, including Brodaty 2003/Brodaty 2005, Deberdt 2005, De Deyn 1999, Katz 1999, Mintzer 2006

La synthèse méthodique de Ma 2014 a comparé la rispéridone au placebo pour le risque de symptômes extrapyramidaux chez des patients avec des SCPD. Cinq RCT (Brodaty 2003, Deberdt 2005, De Deyn 1999, Katz 1999, Mintzer 2006) ont été incluses. La durée d'étude variait de 8 à 12 semaines.

Deux études avaient globalement un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence (Deberdt 2005, Mintzer 2006) Une étude avait globalement un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence et de secret d'attribution. (De Deyn 1999) Le taux d'abandon était élevé (> 20%) dans l'ensemble des études.

Il y avait **un risque significativement accru de symptômes extrapyramidaux** pour la rispéridone par rapport au placebo chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

SGA en tant que groupe versus placebo

SGA versus placebo for BPSD – extrapyramidal symptoms

Bibliography: Ma 2014, including De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008, Deberdt 2005, Schneider 2006/Sultzer 2008, Paleacu 2008, Tariot 2006, Zhong 2004/Zhong 2007, Brodaty 2003/Brodaty 2005, De Deyn 1999, Katz 1999, Mintzer 2006

La synthèse méthodique de Ma 2014 a comparé les SGA en tant que groupe (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone) au placebo pour le risque de symptômes extrapyramidaux chez des patients avec des SCPD. Au total, 12 RCT ont été incluses. La durée d'étude variait de 6 à 12 semaines.



Plusieurs études souffraient de risque de biais (voir les comparaisons individuelles). Le taux d'abandon était globalement élevé (> 20%) dans l'ensemble des études.

Il y avait **un risque significativement accru de symptômes extrapyramidaux** pour les SGA en tant que groupe (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone) par rapport au placebo chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

2.2.1.2.3.2. SGA versus halopéridol pour les SCPD

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) a considéré chaque SGA séparément et (en général) ne les a pas groupés ensemble comme classe. Des chiffres séparés pour le nombre de patients avec des **symptômes extrapyramidaux** dans des échantillons de très petite taille ont été rapportés avec l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone versus halopéridol chez des patients avec des SCPD. Aucune de ces comparaisons n'est statistiquement significative. Les références ne sont pas ajoutées dans l'analyse des effets indésirables de l'AHRQ 2011 et le groupe bibliographique n'a dès lors pas toujours pu vérifier les données pour ce critère de jugement avec une certitude absolue, même après avoir vérifié chaque étude incluse comparant les SGA aux FGA chez des patients avec des SCPD. (Moretti 2005, Verhey 2006, Savaskan 2006, Tariot 2006, De Deyn 1999)

GRADE : Preuves insuffisantes

2.2.1.2.3.3. SGA versus SGA pour les SCPD

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) a considéré chaque SGA séparément et (en général) ne les a pas regroupés ensemble comme classe. Les références ne sont pas ajoutées dans l'analyse des effets indésirables de l'AHRQ 2011 et le groupe bibliographique n'a dès lors pas toujours pu vérifier les données pour les **symptômes extrapyramidaux** avec une certitude absolue chez des patients avec des SCPD, même après avoir vérifié chaque étude incluse comparant la rispéridone à l'olanzapine (Deberdt 2005, Schneider 2006/Sultzer 2008) ou chaque étude comparant la rispéridone à la quétiapine (Rainer 2007, Schneider 2006/Sultzer 2008). La vérification du groupe bibliographique des résultats a été encore complexifiée par les différentes façons dont les symptômes extrapyramidaux sont mentionnés dans chaque étude. En raison de l'incertitude des études de référence et d'autres problèmes méthodologiques dans ces études (par exemple données rares), le groupe bibliographique juge la qualité des résultats comme "preuves insuffisantes".

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) a inclus 3 études pour leur comparaison des symptômes extrapyramidaux entre la **rispéridone et l'olanzapine** chez des patients avec des SCPD. Or, seules 2 études étaient possibles pour cette comparaison. Le groupe bibliographique n'a pas pu vérifier les études sur lesquelles reposaient les résultats.

Il n'y avait pas de différence significative entre la rispéridone et l'olanzapine pour les symptômes extrapyramidaux chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Preuves insuffisantes

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) a inclus 2 études pour leur comparaison des symptômes extrapyramidaux entre la **rispéridone et la quétiapine** chez des patients avec des SCPD. Leurs résultats reposent probablement sur des données de Rainer 2007 et Schneider 2006/Sultzer 2008.

Il y avait un risque réduit de symptômes extrapyramidaux avec la rispéridone par rapport à la quétiapine chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Preuves insuffisantes



2.2.1.2.4. Sécurité : Chutes

2.2.1.2.4.1. SGA versus placebo pour les SCPD

Aripiprazole versus placebo

La synthèse méthodique de Ma 2014 n'a pas trouvé d'études comparant l'aripiprazole au placebo chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Preuves insuffisantes

Olanzapine versus placebo

Olanzapine versus placebo for BPSD - Falls

Bibliography: Ma 2014, including Deberdt 2005
--

La synthèse méthodique de Ma 2014 a inclus une RCT par Deberdt 2005 comparant les chutes entre l'olanzapine et placebo chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude était de 10 semaines.

Il y avait globalement un risque de biais modéré, essentiellement en raison d'une génération de séquence incertaine et d'un taux d'abandon élevé (> 20%).

Il n'y avait **pas de différence** entre l'olanzapine et placebo pour **le risque de chutes** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Quétiapine versus placebo

Quetiapine versus placebo for BPSD - Falls

Bibliography: Ma 2014, including Paleacu 2008, Tariot 2006, Zhong 2007

La synthèse méthodique de Ma 2014 a inclus 3 RCT (Paleacu 2008, Tariot 2006, Zhong 2007) comparant les chutes entre la quétiapine et placebo chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude variait de 6 à 10 semaines. Il y avait globalement un risque de biais modéré dans cette étude d'une durée de 10 semaines.

Les 2 études les plus vastes avaient globalement un risque de biais faible. (Tariot 2006, Zhong 2007)

Il n'y avait **pas de différence** entre la quétiapine et placebo pour **le risque de chutes** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Risperidone versus placebo

Risperidone versus placebo for BPSD - Falls
--

Bibliography: Ma 2014, including Brodaty 2003, Deberdt 2005, Katz 1999, Mintzer 2006

La synthèse méthodique de Ma 2014 a inclus 4 RCT (Brodaty 2003, Deberdt 2005, Katz 1999, Mintzer 2006) comparant les chutes entre la rispéridone et placebo chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude variait de 8 à 12 semaines.

Deux études avaient un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence et d'un taux d'abandon élevé (> 20%). (Deberdt 2005, Mintzer 2006)

Il n'y avait **pas de différence** entre la rispéridone et placebo pour **le risque de chutes** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)



SGA en tant que groupe versus placebo

SGA versus placebo for BPSD - Falls

Bibliography: Ma 2014, including Brodaty 2003, Deberdt 2005, Katz 1999, Mintzer 2006, Paleacu 2008, Tariot 2006, Zhong 2007

La synthèse méthodique de Ma 2014 a inclus 7 RCT (Brodaty 2003, Deberdt 2005, Katz 1999, Mintzer 2006, Paleacu 2008, Tariot 2006, Zhong 2007) comparant les chutes entre les SGA en tant que groupe (olanzapine, quétiapine, rispéridone) et placebo chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude variait de 6 à 12 semaines.

Parmi les 7 études, 3 avaient globalement un risque de biais intermédiaire en raison d'un risque incertain de génération de séquence. (Deberdt 2005, Mintzer 2006, Paleacu 2008) Une des études mentionnées ci-avant avait un échantillon de petite taille (n = 40). (Paleacu 2008) En outre, le taux d'abandon était globalement élevé dans l'ensemble des études.

Il n'y avait **pas de différence** entre les SGA comme groupe et placebo pour **le risque de chutes** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

2.2.1.2.4.2. SGA versus halopéridol pour les SCPD

SGA versus haloperidol for BPSD - Falls

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011) including Tariot 2006

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) ne rapporte pas de résultats pour les chutes. Le groupe bibliographique a dès lors vérifié individuellement pour le critère de jugement de chutes toutes les études incluses qui comparaient les SGA à l'halopéridol dans AHRQ 2011. (Moretti 2005, Verhey 2006, Savaskan 2006, Tariot 2006, De Deyn 1999)

L'étude de Tariot 2006 mentionne des chutes avec la quétiapine versus l'halopéridol chez des patients avec des SCPD. La durée d'étude était de 10 semaines. Il y avait globalement un risque de biais faible dans cette étude mais le taux d'abandon était élevé (> 20%).

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé d'autres RCT comparant les chutes entre les autres SGA et l'halopéridol.

Il n'y avait **pas de différence** entre la quétiapine et l'halopéridol pour **le risque de chutes** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

2.2.1.2.4.3. SGA versus SGA pour les SCPD

SGA versus SGA for BPSD - Falls

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011) including Deberdt 2005

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) ne rapporte pas de résultats pour les chutes. Le groupe bibliographique a dès lors vérifié individuellement pour le critère de jugement de chutes toutes les études incluses qui comparaient les SGA aux SGA dans AHRQ 2011. (Deberdt 2005, Schneider 2006, Sultzer 2008, Rainer 2007)

L'étude de Deberdt 2005 rapporte les chutes pour l'olanzapine versus la rispéridone versus placebo chez des patients avec des SCPD. Aucune analyse séparée sans le groupe placebo n'a été mentionnée. La durée d'étude était de 10 semaines. Il y avait globalement un risque de biais modéré dans cette étude, essentiellement en raison d'un risque de biais incertain de génération de séquence et d'un taux d'abandon élevé.



Le groupe bibliographique n'a pas retrouvé d'autres RCT comparant les chutes entre les autres SGA.

Il n'y avait **pas de différence** entre l'olanzapine, la rispéridone et placebo pour le **risque de chutes** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

2.2.1.2.5. Sécurité : effets indésirables endocriniens (diabète, hyperprolactinémie)

2.2.1.2.5.1. SGA versus placebo pour les SCPD

Rispéridone versus placebo

Risperidone versus placebo for BPSD – diabetes

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Mintzer 2006

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) a comparé la rispéridone au placebo pour le diabète chez des patients avec des SCPD. Une RCT avec une durée d'étude de 8 semaines a été incluse.

L'étude de Mintzer 2006 avait globalement un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence. Le taux d'abandon était élevé (> 20%).

Il n'y avait **pas de différence** entre la rispéridone et placebo pour le développement d'un **diabète** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Risperidone versus placebo for BPSD – Hyperprolactinemia

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Mintzer 2006

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) a comparé la rispéridone au placebo pour l'hyperprolactinémie chez des patients avec des SCPD. Une RCT d'une durée d'étude de 8 semaines a été incluse.

L'étude de Mintzer 2006 avait globalement un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence.

GRADE : Preuves insuffisantes

Autres SGA versus placebo

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) n'a pas trouvé d'études comparant d'autres SGA en dehors de la rispéridone au placebo pour le développement d'un diabète ou d'une hyperprolactinémie chez des patients avec des SCPD.

GRADE : Preuves insuffisantes

2.2.1.2.5.2. SGA versus halopéridol pour les SCPD

Olanzapine versus halopéridol

Olanzapine versus haloperidol for BPSD – endocrine adverse events
--

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Moretti 2005, Verhey 2006
--

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) a considéré chaque SGA séparément et ne les a (généralement) pas regroupés en tant que classe. Les références ne sont pas ajoutées dans l'analyse des effets indésirables et le groupe bibliographique n'a dès lors pas toujours pu vérifier les données pour ce critère de jugement avec une certitude absolue, même après avoir vérifié chaque étude incluse



comparant les SGA aux FGA chez des patients avec des SCPD. (Moretti 2005, Verhey 2006, Savaskan 2006, Tariot 2006, De Deyn 1999)

La revue AHRQ 2011 a inclus 2 études (Moretti 2005 et probablement Verhey 2006) comparant le développement de diabète entre l'olanzapine et l'halopéridol chez des patients avec des SCPD. L'étude par Moretti 2005 a comparé l'olanzapine aux FGA (60 patients recevant le chlorhydrate de promazine et 113 patients recevant l'halopéridol). Aucun résultat séparé n'a été mentionné pour l'halopéridol et le chlorhydrate de promazine.

La durée d'étude était de 12 mois dans une étude (Moretti 2005) et de 5 semaines dans l'autre (Verhey 2006).

L'étude de Moretti 2005 n'a pas satisfait aux critères d'inclusion du groupe bibliographique pour le type d'étude (étude ouverte). Le groupe bibliographique a cependant décidé d'en retenir les résultats pour le critère de jugement diabète. Cette étude avait une mauvaise évaluation pour la qualité avec un score de Jadad de 0/5. L'étude de Verhey 2006 avait un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence et de secret de l'attribution.

Il n'y avait **pas de différence** entre l'olanzapine et les FGA pour le **diabète** chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Risperidone versus halopéridol

Risperidone versus haloperidol for BPSD – endocrine adverse events

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including ?De Deyn 1999?

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) a considéré chaque SGA séparément et (en général) ne les a pas regroupés ensemble comme classe. Les références ne sont pas ajoutées dans l'analyse des effets indésirables d'AHRQ 2011 et le groupe bibliographique n'a dès lors pas toujours pu vérifier ce critère de jugement avec une certitude absolue, même après avoir vérifié chaque étude incluse comparant les SGA aux FGA chez des patients avec des SCPD. (Moretti 2005, Verhey 2006, Savaskan 2006, Tariot 2006, De Deyn 1999)

La revue AHRQ 2011 a inclus une étude comparant le développement de diabète entre la rispéridone et l'halopéridol chez des patients avec des SCPD. Il s'agit très probablement de l'étude de De Deyn 1999 étant donné qu'aucune autre RCT pour cette comparaison n'a été incluse. L'étude de De Deyn 1999 a comparé l'olanzapine à l'halopéridol et avait une durée de 12 semaines.

L'étude de De Deyn 1999 avait globalement un risque de biais faible, mais le taux d'abandon était élevé. Cette étude (n = 344) n'a mentionné ce critère de jugement que pour un total de 40 patients.

GRADE : Preuves insuffisantes

2.2.1.2.5.3. SGA versus SGA pour les SCPD

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) a inclus une étude comparant le développement de diabète entre la rispéridone et l'olanzapine chez des patients avec des SCPD. Les références ne sont pas ajoutées dans l'analyse des effets indésirables d'AHRQ 2011 et le groupe bibliographique n'a dès lors pas pu vérifier les données de ce critère de jugement.

La revue AHRQ 2011 a inclus 2 études (Deberdt 2005, Schneider 2006/Sultzer 2008) comparant la rispéridone et l'olanzapine. Même après avoir vérifié les deux études, le groupe bibliographique n'a pas pu contrôler laquelle était incluse dans AHRQ 2011 pour leurs résultats en matière de diabète. Bien que les 2 études aient une taille totale de l'échantillon (y compris d'autres bras) de respectivement



494 et 421, les résultats de l'analyse AHRQ 2011 pour le diabète ont été mentionnés pour un total de 40 patients.

GRADE : Preuves insuffisantes

2.2.1.2.5.4. Études observationnelles : diabète induit par les antipsychotiques

Le groupe bibliographique n'a pas retrouvé d'études observationnelles évaluant le développement de diabète chez des patients avec des SCPD et recevant des antipsychotiques.

2.2.1.2.6. Sécurité : infections des voies urinaires

2.2.1.2.6.1. SGA versus placebo pour les SCPD

Aripiprazole versus placebo

Aripiprazole versus placebo for BPSD - Urinary tract infections

Bibliography: Ma 2014,
including De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008

La synthèse méthodique de Ma 2014 a comparé les infections des voies urinaires entre l'aripiprazole et placebo chez des patients avec des SCPD. Trois RCT (De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008 avec une durée d'étude de 10 semaines ont été incluses.

Deux études avaient globalement un risque de biais modéré, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence. (Mintzer 2007, De Deyn 2005) Le taux d'abandon était élevé (> 20%) dans deux études. (Mintzer 2007, Streim 2008)

Il n'y avait **pas de différence en infections des voies urinaires** entre l'aripiprazole et placebo chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Quétiapine versus placebo

Quetiapine versus placebo for BPSD - Urinary tract infections

Bibliography: Ma 2014,
including Tariot 2006, Zhong 2007

La synthèse méthodique de Ma 2014 a comparé les infections des voies urinaires entre la quétiapine et placebo chez des patients avec des SCPD. Deux RCT (Tariot 2006, Zhong 2007 avec une durée d'étude de 10 semaines ont été incluses.

Les 2 études avaient globalement un risque de biais faible mais le taux d'abandon était élevé.

Il n'y avait **pas de différence en infections des voies urinaires** entre la quétiapine et placebo chez des patients avec des SCPD. (*GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Rispéridone versus placebo

Risperidone versus placebo for BPSD - Urinary tract infections

Bibliography: Ma 2014,
including Brodaty 2003, Katz 1999, Mintzer 2006

La synthèse méthodique de Ma 2014 a comparé les infections des voies urinaires entre la rispéridone et placebo chez des patients avec des SCPD. Trois RCT (Brodaty 2003, Katz 1999, Mintzer 2006) ont été incluses. La durée d'étude variait de 8 à 12 semaines.



Une étude plus vaste avait globalement un risque de biais intermédiaire, essentiellement en raison d'un risque de biais incertain de génération de séquence. (Mintzer 2006) Le taux d'abandon était élevé (> 20%) dans les 3 études incluses.

Il n'y avait **pas de différence** en **infections des voies urinaires** entre la rispéridone et placebo chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

SGA en tant que groupe versus placebo

SGA versus placebo for BPSD - Urinary tract infections

Bibliography: Ma 2014, including De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008, Tariot 2006, Zhong 2007, Brodaty 2003, Katz 1999, Mintzer 2006

La synthèse méthodique de Ma 2014 a comparé les infections des voies urinaires entre les SGA en tant que groupe (aripiprazole, quétiapine, rispéridone) et placebo chez des patients avec des SCPD. Un total de 8 RCT a été inclus. (De Deyn 2005, Mintzer 2007, Streim 2008, Tariot 2006, Zhong 2007, Brodaty 2003, Katz 1999, Mintzer 2006) La durée d'étude variait de 8 à 12 semaines.

Trois études avaient globalement un risque de biais modéré, essentiellement en raison d'un risque incertain de génération de séquence. (Mintzer 2007, Mintzer 2006, De Deyn 2005) Le taux d'abandon était globalement élevé (> 20%).

Il y avait **significativement plus d'infections des voies urinaires** avec les SGA en tant que groupe par rapport au placebo chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

2.2.1.2.6.2. SGA versus halopéridol pour les SCPD

SGA versus haloperidol for BPSD – urinary tract infections

Bibliography: AHRQ 2011 (Maglione 2011), including Tariot 2006

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) rapporte les résultats des symptômes urinaires pour la comparaison olanzapine versus FGA et rispéridone versus FGA. Les résultats reposent sur les données de respectivement 2 études et 1 étude. Comme le groupe bibliographique s'est focalisé sur le critère de jugement infections des voies urinaires et étant donné que la revue AHRQ 2011 semble regrouper ensemble les symptômes urinaires (incontinence urinaire et infections des voies urinaires), le groupe bibliographique n'a pas pu utiliser ces données. En outre, les références ne sont pas ajoutées dans l'analyse des effets indésirables d'AHRQ 2011. Le groupe bibliographique a dès lors contrôlé pour les infections des voies urinaires chaque étude incluse comparant les SGA aux FGA dans la revue AHRQ 2011. (Moretti 2005, Verhey 2006, Savaskan 2006, Tariot 2006, De Deyn 1999)

Tariot 2006 a comparé les infections des voies urinaires entre la quétiapine et l'halopéridol chez des patients avec des SCPD. L'étude avait une durée de 10 semaines. Globalement, il y avait un risque de biais faible dans cette étude, mais le taux d'abandon était élevé (> 20%).

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé d'autres RCT comparant les infections des voies urinaires entre d'autres SGA et l'halopéridol chez des patients avec des SCPD.

Il n'y avait **pas de différence** entre la quétiapine et l'halopéridol pour les infections des voies urinaires chez des patients avec des SCPD. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)



2.2.1.2.6.3. SGA versus SGA pour les SCPD

La revue AHRQ 2011 (Maglione 2011) rapporte les résultats pour les symptômes urinaires pour la comparaison de la rispéridone versus l'olanzapine ou la quétiapine. Les résultats reposent sur une étude pour chaque comparaison. (Deberdt 2005, Rainer 2007) Comme le groupe bibliographique s'est focalisé sur le critère de jugement infections des voies urinaires et, étant donné que la revue AHRQ 2011 semble regrouper ensemble les symptômes urinaires (incontinence urinaire et infections des voies urinaires), le groupe bibliographique n'a pas pu utiliser ces données. Le groupe bibliographique a dès lors contrôlé individuellement les deux études pour les infections des voies urinaires. Or, les deux études ne font état que de l'incontinence urinaire et non des infections des voies urinaires.

GRADE : Preuves insuffisantes

2.2.1.3. Informations de sécurité supplémentaires provenant d'autres sources (CBIP, Martindale The complete drug reference, 39th edition)

Effets indésirables

1. Effets indésirables des antipsychotiques en général

- Sédation, hypotension orthostatique, chutes. (CBIP 2019)
- Symptômes extrapyramidaux précoces tels que dystonie, acathisie et parkinsonisme ; ils sont dose-dépendants. (CBIP 2019)
 - Dystonie : plus fréquente chez les patients plus jeunes, en particulier les enfants et les adolescents.
 - Parkinsonisme : incluant les tremblements au repos (CBIP 2018a), plus fréquent chez les patients âgés. Le risque est probablement plus faible pour les antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques classiques.
- Dyskinésies tardives, parfois irréversibles, en cas d'utilisation chronique. (CBIP 2019)
 - Elles se manifestent surtout par des mouvements oro-faciaux et axiaux involontaires.
 - Elles surviennent avec tous les antipsychotiques, surtout à doses élevées, mais le risque est le plus faible pour la clozapine, et probablement aussi pour les autres antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques classiques.
- Diminution du seuil convulsif : probablement plus fréquent avec la clozapine. (CBIP 2019)
- Hyperprolactinémie pouvant mener, en cas de traitement prolongé, à l'hypogonadisme chez les hommes et les femmes avec aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie et troubles sexuels. (CBIP 2019)
- Effets indésirables métaboliques tels que prise de poids, hyperglycémie et dyslipidémie, en cas de prise chronique de tout antipsychotique mais surtout de clozapine et d'olanzapine. (CBIP 2019)
- Risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire (surtout avec la clozapine et l'olanzapine). (CBIP 2019)
- Effets indésirables anticholinergiques, surtout avec les phénothiazines, la clozapine, l'halopéridol, l'olanzapine, le pimozide et la rispéridone. (CBIP 2019)
 - Les effets indésirables anticholinergiques centraux se traduisent surtout par des vertiges, rarement une régression cognitive et un délire, avec ou sans agitation.
 - Les effets indésirables anticholinergiques périphériques se manifestent surtout sous forme d'une sécheresse de la bouche (avec risque accru de caries dentaires) et des yeux, une diminution de la sudation, des nausées et de la constipation, une mydriase et des troubles de l'accommodation, de la rétention urinaire ; rarement, une tachycardie et des arythmies.



La diminution de la production salivaire favorise l'apparition de caries dentaires. L'attention a été tirée sur les médicaments exposant aux caries dentaires, parmi lesquels les médicaments induisant une sécheresse de la bouche telles les substances à effet anticholinergique. (CBIP 2015a)

- Augmentation du nombre d'accidents vasculaires cérébraux et mortalité accrue chez les personnes âgées atteintes de démence. (CBIP 2019)
- Détérioration cognitive en cas d'utilisation prolongée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. (CBIP 2019)
- Risque de mort subite cardiaque : probablement suite à des arythmies ventriculaires provoquées par un allongement de l'intervalle QT. Un allongement de l'intervalle QT est décrit avec plusieurs antipsychotiques, surtout le dropéridol, la lévomépromazine, le pimozide, le sertindole, le sulpiride et l'halopéridol à doses élevées. Des torsades de pointes peuvent survenir, surtout en cas d'usage parentéral et de doses élevées, notamment en présence de facteurs de risque. (CBIP 2019)
- Syndrome malin des antipsychotiques (appelé auparavant syndrome malin des neuroleptiques). Le syndrome se caractérise par l'apparition assez subite d'une rigidité extrapyramidale, de mouvements involontaires et d'hyperthermie, souvent associés à une dysarthrie, une dysphagie et une atteinte aiguë de la fonction rénale. Des troubles de la conscience et un dérèglement du système nerveux autonome peuvent également survenir. Le syndrome malin des antipsychotiques est un effet indésirable rare mais très grave des antipsychotiques. Le syndrome peut avoir une issue fatale en raison d'une insuffisance rénale et d'une hyperthermie associée à une tachycardie. (CBIP 2019)
- Relâchement du sphincter urétral pouvant provoquer une incontinence urinaire (les antipsychotiques atypiques comme la clozapine sont aussi un facteur de risque pour l'énurésie nocturne). (CBIP 2015b)
- Occasionnellement : désordres hématologiques tels que anémie hémolytique, anémie aplasique, thrombocytopénie, purpura, éosinophilie, et agranulocytose potentiellement mortelle ; cela peut être les manifestations d'une réaction d'hypersensibilité. (Brayfield 2017)
- Une hyponatrémie a été associée à la clozapine, comme à d'autres antipsychotiques. Une revue de la littérature plus récente a également conclu que les antipsychotiques classiques et atypiques peuvent provoquer une hyponatrémie. Il a été souligné que l'hyponatrémie devait être exclue comme déclencheur possible lors de l'examen du potentiel épileptogène de la clozapine. (Brayfield 2017)
- Effets sur la fonction sexuelle : Les phénothiazines peuvent provoquer une dysfonction éjaculatoire et de l'impuissance. Il y a également plusieurs rapports de priapisme avec les phénothiazines. Des dysfonctions sexuelles masculines, y compris le priapisme, n'ont été rapportées que rarement pour d'autres antipsychotiques classiques tels que les butyrophénones (halopéridol), les diphénylbutylpipéridines et les thioxanthènes (clotiapine). Du priapisme a également été signalé avec la clozapine et d'autres antipsychotiques atypiques. (Brayfield 2017)

2. Effets indésirables des phénothiazines et thioxanthènes (prothipendyl, flupentixol, clotiapine)

- Une hypotension orthostatique et de la sédation sont fréquentes. (CBIP 2019)
- Hypersensibilité (rare) : leucopénie le plus souvent réversible, hépatite choléstatique ou dermatose allergique. (CBIP 2019)
- Pigmentation cutanée et photosensibilité. (CBIP 2019)
- Effets anticholinergiques plus marqués pour certaines phénothiazines. (CBIP 2019)
- The « Drug Data base for Acute Porphyria », compilée par le « Norwegian Porphyria Center » (NAPOS) et le « Porphyria Center Sweden », classe le flupentixol comme possiblement porphyrinogène. (Brayfield 2017)



3. Effets indésirables des butyrophénones (halopéridol)

Ces médicaments entraînent moins de sédation, d'hypotension orthostatique et d'effets indésirables anticholinergiques (Brayfield 2017) que les phénothiazines ; les effets extrapyramidaux sont fréquents. (CBIP 2019)

4. Effets indésirables des antipsychotiques de seconde génération

- Effets indésirables métaboliques très fréquents : prise de poids (surtout au cours des premiers mois de traitement), dyslipidémie, hyperglycémie survenant plus fréquemment avec la clozapine et l'olanzapine qu'avec les autres antipsychotiques, mais il n'est pas clair que cela conduise à une incidence accrue de diabète. (CBIP 2019)
- Aripiprazole : rarement, aussi comportements compulsifs (p.ex. jeux pathologiques, hypersexualité, boulimie) (CBIP 2019). La « Food and Drug Administration » (FDA) américaine a émis récemment un avertissement concernant la survenue possible de troubles compulsifs avec l'aripiprazole. Les jeux pathologiques figurent déjà parmi les effets indésirables dans le RCP de l'aripiprazole. Bien que les comportements compulsifs chez les patients traités par l'aripiprazole soient rares, il convient d'y penser en cas d'aggravation ou d'apparition de troubles compulsifs. (CBIP 2017a)
- Cariprazine : aussi troubles visuels (cataracte) et gastro-intestinaux. L'akathisie semble survenir plus fréquemment qu'avec d'autres antipsychotiques. Sa longue demi-vie d'élimination (une semaine) peut compliquer la prise en charge en cas de survenue d'effets indésirables. (CBIP 2019)
- Clozapine (médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite) :
 - Etant donné ses effets indésirables hématologiques (éosinophilie, anémie et thrombocytopénie) (Brayfield 2017) et cardiaques, la clozapine ne peut être utilisée que chez les patients qui ne répondent pas aux autres antipsychotiques et le traitement doit être instauré en milieu spécialisé et suivi de près. (CBIP 2019)
 - La clozapine peut provoquer une neutropénie réversible qui peut progresser en agranulocytose potentiellement mortelle. (Brayfield 2017)
 - De plus, myocardite et cardiomyopathie et effets anticholinergiques. (CBIP 2019)
 - Les autres effets indésirables de la clozapine incluent hypersalivation (en particulier la nuit), maux de tête, nausées, vomissements, constipation (qui, dans certains cas, a entraîné une obstruction gastro-intestinale, une impaction fécale et un iléus paralytique), incontinence et rétention urinaires, fatigue et une fièvre transitoire qui doit être distinguée des signes d'une agranulocytose imminente. (Brayfield 2017)
- Quétiapine : colite ischémique (CBIP 2019), diminution des concentrations d'hémoglobine et d'hormones plasmatiques thyroïdiennes (Brayfield 2017).
- Le sertindole n'est pas un antipsychotique de premier choix étant donné le risque d'allongement de l'intervalle QT probablement plus prononcé qu'avec d'autres antipsychotiques (CBIP 2019). La commercialisation du sertindole a été restreinte en raison d'arythmies cardiaques et de morts cardiaques soudaines associées à son utilisation (Brayfield 2017).
- « The Drug Data base for Acute Porphyria », compilée par le « Norwegian Porphyria Center » (NAPOS) et le « Porphyria Center Sweden », classe la rispéridone comme probablement porphyrinogène et la quétiapine comme possiblement porphyrinogène. (Brayfield 2017)

5. Effets indésirables liés au sevrage

L'arrêt brutal du traitement par un antipsychotique peut entraîner des symptômes de sevrage, les plus courants étant les nausées, les vomissements, l'anorexie, la diarrhée, la rhinorrhée, la transpiration, les myalgies, les paresthésies, l'insomnie, l'impatience, l'anxiété et l'agitation. Les patients peuvent également ressentir des vertiges, des sensations de chaleur et de froid alternées et des tremblements. Les symptômes commencent généralement dans les 1 à 4 jours suivant le sevrage et diminuent dans les 7 à 14 jours. (Brayfield 2017)



Remarques concernant la clozapine :

- Un arrêt brutal de la clozapine peut être associé à des symptômes qui ont été décrits comme « rebond cholinergique », bien que les manifestations, qui peuvent inclure des maux de tête, une transpiration abondante, une hypersalivation, une bronchoconstriction, une agitation, une énurésie et une diarrhée, présentent également des caractéristiques communes avec le syndrome sérotoninergique ; des troubles moteurs et une exacerbation des troubles extrapyramidaux se sont également produits. De plus, comme pour les autres antipsychotiques, le retrait brutal de la clozapine peut être associé à une rechute rapide de la psychose d'origine. (Brayfield 2017)
- Lors d'un retrait planifié, la dose de clozapine doit être réduite progressivement sur au moins une à deux semaines afin d'éviter le risque de psychose de rebond et d'autres symptômes de sevrage. Si un retrait brusque est nécessaire, les patients doivent être surveillés attentivement. (Brayfield 2017)

Interactions

1. Interactions des antipsychotiques en général

- Sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool. (CBIP 2019)
- Diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques. (CBIP 2019)
- Risque accru de symptômes extrapyramidaux en cas d'association aux ISRS, aux gastroprokinétiques ou aux inhibiteurs des cholinestérases. (CBIP 2019)
- Risque accru de symptômes extrapyramidaux et de neurotoxicité en cas d'association au lithium. (CBIP 2019)
- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments provoquant des convulsions. (CBIP 2019)
- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments provoquant un risque d'allongement de l'intervalle QT. (CBIP 2019)
- Diminution de l'effet des inhibiteurs des cholinestérases. (CBIP 2019)
- Risque accru d'effets anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des propriétés anticholinergiques. (CBIP 2019)
- L'utilisation chronique d'anticholinergiques (e.a. utilisés en cas de symptômes extrapyramidaux) pourrait provoquer ou aggraver une dyskinésie tardive. (CBIP 2019)

2. Interactions des butyrophénones (halopéridol)

- L'halopéridol est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2D6(1), par ce biais, l'halopéridol pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques, en inhibant leur métabolisme (Brayfield 2017).
- L'halopéridol doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients recevant du lithium. Lors d'un usage concomitant, un syndrome encéphalopathique a été rapporté. (Brayfield 2017)

3. Interactions des antipsychotiques de seconde génération

- Clozapine (CBIP 2019) et olanzapine (CBIP 2017b) : risque accru d'hypotension orthostatique en cas de prise d'alcool.
- Clozapine : risque accru de dépression médullaire en association à d'autres médicaments déprimant la moelle osseuse. (CBIP 2019)
- Olanzapine (Brayfield 2017) :
 - Neutropénie plus fréquente lorsque l'olanzapine est administrée avec du valproate.
 - L'utilisation avec le valproate a également été associée à une incidence accrue de tremblements, de sécheresse buccale, d'appétit accru et de gain de poids.
- Risperidone (Brayfield 2017) :



- La carbamazépine diminue la fraction antipsychotique (rispéridone plus 9-hydroxyrispéridone) de la rispéridone et un effet similaire peut être observé avec d'autres inducteurs enzymatiques.
- La fluoxétine peut augmenter les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique en augmentant la concentration de rispéridone.
- Une mortalité accrue a été rapportée chez les patients âgés atteints de démence qui reçoivent de la rispéridone et du furosémide. La prudence est recommandée lors de l'utilisation de la rispéridone avec du furosémide ou d'autres diurétiques puissants.
- L'aripiprazole et le sertindole sont des substrats du CYP2D6 et du CYP3A4. (CBIP 2019)
- La cariprazine est un substrat du CYP3A4, et un inhibiteur de la P-gp. (CBIP 2019)
- La clozapine et l'olanzapine sont des substrats du CYP1A2. (CBIP 2019)
- La palipéridone est un substrat de la P-gp. (CBIP 2019)
- La quétiapine est un substrat du CYP3A4. (CBIP 2019)
- La rispéridone est un substrat du CYP2D6. (CBIP 2019)

Précautions et monitoring

1. Précautions des antipsychotiques en général

- En ce qui concerne les effets métaboliques, il est recommandé de suivre régulièrement le poids, la pression artérielle et certains paramètres métaboliques (glycémie, lipides). (CBIP 2019)
- La prudence est de rigueur en cas d'insuffisance hépatique. (CBIP 2019)
- En cas de démence à corps de Lewy, il vaut mieux éviter les antipsychotiques en raison d'un risque de troubles extrapyramidaux fréquents et sévères. (CBIP 2019)
- La plupart des antipsychotiques peuvent affecter les performances de tâches spécialisées, y compris la conduite. (Brayfield 2017)

2. Précautions particulières des butyrophénones (halopéridol)

- L'halopéridol doit être utilisé avec prudence chez les enfants et les adolescents étant donné le risque plus élevé de dystonie. Les patients souffrant d'hyperthyroïdisme sont aussi plus à risque. (Brayfield 2017)
- Risque accru d'allongement de l'intervalle QT et/ou d'arythmie ventriculaire aux doses plus élevées et avec les formes parentérales, particulièrement en cas d'usage intraveineux. (Brayfield 2017)

3. Précautions particulières des antipsychotiques de seconde génération

- Cariprazine : en raison de la longue demi-vie de la cariprazine et de ses métabolites actifs, les patients doivent être surveillés pour la réponse au traitement et les effets indésirables pendant plusieurs semaines après le début du traitement et après chaque ajustement posologique. (Brayfield 2017)
- Clozapine : contrôler régulièrement la formule sanguine (une fois par semaine en début de traitement) et l'ECG. (CBIP 2019)
- Quétiapine : (Brayfield 2017)
 - Des modifications asymptomatiques du cristallin se sont produites chez les patients au cours d'un traitement à long terme par la quétiapine. Les informations sur les produits sous licence aux États-Unis recommandent que les patients doivent subir un examen oculaire pour détecter la formation de cataracte au début du traitement par quétiapine et tous les 6 mois pendant le traitement.
 - Des augmentations de pression artérielle ont été rapportées chez les enfants et les adolescents ; la pression artérielle doit être mesurée au début et périodiquement pendant le traitement par la quétiapine.
- Sertindole : (Brayfield 2017)
 - Ne doit pas être administré aux patients présentant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie non corrigée. Le dépistage sérique du potassium et du magnésium



doit être effectué avant de commencer le traitement au sertindole chez les patients qui présentent un risque de troubles électrolytiques important. Le potassium sérique doit être surveillé chez les patients présentant des troubles électrolytiques, des vomissements ou de la diarrhée, ou recevant des diurétiques pendant le traitement au sertindole.

- Il est également recommandé de surveiller la pression artérielle pendant l'ajustement de la dose et pendant le traitement d'entretien précoce.

Remarques concernant les formes parentérales

- En cas d'usage parentéral : dépression cardio-respiratoire pouvant être fatale. Un monitoring des paramètres vitaux est indiqué. (CBIP 2019)
- Les préparations dépôt (CBIP 2015c) :
 - Peuvent avoir une place dans le traitement à long terme lorsque le patient le souhaite ou en cas de problèmes d'observance thérapeutique avec les formes orales.
 - Préparations dépôt à base d'antipsychotiques atypiques (ex : palmitate de palipéridone) vs les préparations dépôt à base d'antipsychotiques classiques (ex décanoate d'halopéridol) : plus onéreuses, et ne sont pas plus efficaces. Une étude randomisée en double aveugle (n = 311), chez des patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizo-affectif a montré une fréquence des récives comparable sur une durée de traitement de 2 ans. Une prise de poids et une augmentation de la prolactinémie sont survenues plus fréquemment avec la palipéridone tandis qu'une acathisie était plus fréquente avec l'halopéridol. L'incidence des dyskinésies tardives était de 10,6 % dans le groupe traité par la palipéridone, et de 15,4 % dans le groupe traité par l'halopéridol ; cette différence n'est pas statistiquement significative, ce qui pourrait s'expliquer par le manque de puissance statistique de cette étude.
- Olanzapine sous forme de préparation dépôt (CBIP 2018b) :
 - Syndrome de post-injection (post injection delirium/sedation syndrome). (CBIP 2019)
 - En cas de syndrome post-injection, la dose totale, prévue pour une période de 2 à 4 semaines, est libérée peu après l'injection et une intoxication aiguë (surdosage) à l'olanzapine apparaît.
 - Les symptômes de surdosage peuvent être : somnolence, diminution de la conscience, désorientation, hyperactivité, symptômes extrapyramidaux, parkinsonisme, agitation, délire, hypo-ou hypertension, tachycardie, hypothermie, allongement de l'intervalle QT ; dans un cas décrit dans le « Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde » on parlait aussi de saturation en oxygène diminuée. Les symptômes apparaissent généralement dans l'heure suivant l'injection, rarement 1 à 3 heures après l'injection et très rarement après plus de 3 heures. Le traitement est symptomatique et le rétablissement survient dans les 12 à 72 heures.
 - Le syndrome post-injection survient dans < 0,1% des injections et chez 2% des patients (incidence estimée sur base d'études cliniques) ; cependant, aussi bien une incidence supérieure qu'une incidence inférieure est suggérée. Dans une étude post-marketing, l'incidence était supérieure chez les hommes et en cas de dose élevée (> 350 mg).
 - Pour limiter ou détecter rapidement le risque de syndrome post-injection après administration de pamoate d'olanzapine, un certain nombre de précautions sont proposées :
 - Utilisation de la bonne technique d'injection.
 - Après chaque injection, le patient doit être surveillé (c'est-à-dire contrôlé, au moins une fois par heure) pendant au moins 3 heures, dans une institution de soins.
 - Après avoir quitté l'institution de soins, le patient (ou le superviseur) doit rester attentif aux symptômes de syndrome post-injection, et le patient doit savoir où il peut trouver de l'aide si des symptômes surviennent. Le patient ne



devra pas conduire de véhicule ou manipuler une machine pour le reste de la journée.

- Contre-indiquée aussi en cas de cardiopathie ischémique, arythmies, hypotension. (CBIP 2019)

Chez la personne âgée

- Le risque de fracture de la hanche augmenterait chez les patients âgés recevant des antipsychotiques. Il a été suggéré que la sédation, ou l'hypotension orthostatique, induite par les antipsychotiques pourraient augmenter le risque de chutes chez les personnes âgées. (Brayfield 2017)
- L'utilisation d'antipsychotiques pour gérer les complications comportementales de la démence peut augmenter le taux de déclin cognitif. Les patients âgés atteints de démence, en particulier la démence à corps de Lewy, seraient très sensibles aux effets indésirables extrapyramidaux des antipsychotiques, et la réaction peut être extrêmement grave, voire mortelle. (Brayfield 2017)
- L'utilisation d'antipsychotiques atypiques chez ces patients n'est pas sans risque et il existe des preuves d'une augmentation du taux de mortalité avec leur utilisation (Brayfield 2017). Un risque accru de décès suite à l'usage d'antipsychotiques chez des personnes âgées démentes a déjà été rapporté dans des études observationnelles. Lors d'un traitement par antipsychotiques pendant six mois chez des patients atteints de démence, il y aurait 2 à 4 % de décès supplémentaires. La quétiapine semble associée à un risque plus faible que d'autres antipsychotiques atypiques mais elle pourrait être moins efficace en cas d'agitation et de psychose. En ce qui concerne les antipsychotiques atypiques, une dose plus élevée semble associée à un risque de mortalité plus élevé. (CBIP 2015d)
- Le sertindole doit être utilisé avec prudence chez la personne âgée. (Brayfield 2017)
- Effets indésirables cérébrovasculaires (Brayfield 2017) :
 - La rispéridone chez les patients âgés atteints de démence semble être associée à un risque accru d'effets indésirables cérébrovasculaires tels que les accidents vasculaires cérébraux et les crises ischémiques transitoires. Le UK « Committee on Safety of Medicines » recommandait donc à l'époque que la rispéridone ne soit pas utilisée pour traiter les problèmes de comportement chez les patients âgés atteints de démence (mais voir ci-dessous).
 - De même, le « Committee on Safety of Medicines » a recommandé que l'olanzapine ne soit pas utilisée pour traiter les problèmes de comportement ou la psychose liée à la démence chez les patients âgés atteints de démence après que l'analyse des études contrôlées versus placebo ait révélé une multiplication par trois des effets indésirables vasculaires cérébraux, y compris les AVC et une augmentation par deux de la mortalité. Il a été considéré que le risque ne peut pas être limité à une utilisation dans la démence et doit être considéré comme pertinent pour tout patient ayant des antécédents d'AVC ou d'attaque ischémique transitoire ou d'autres facteurs de risque de maladie vasculaire cérébrale, y compris l'hypertension, le diabète, le tabagisme actuel ou la fibrillation auriculaire.
 - Le résumé des caractéristiques du produit de l'aripiprazole comprend également un avertissement sur les preuves d'une relation dose-réponse entre les événements indésirables cérébrovasculaires et l'utilisation de l'aripiprazole chez les patients âgés atteints de psychose associée à la maladie d'Alzheimer
 - 3 grandes études de population rétrospectives, menées chez les personnes âgées (1 impliquant 10.385 patients sous atypiques et 1.015 sous antipsychotiques classiques, 5 une autre avec 17.845 sous atypiques et 14.865 sous antipsychotiques classiques, 6 et la troisième portant sur 24.359 sous atypiques et 12.882 ayant reçu des antipsychotiques classiques7), ont suggéré que l'utilisation d'antipsychotiques



atypiques n'était pas associée à un risque accru d'accident vasculaire cérébral statistiquement significatif par rapport aux antipsychotiques classiques.

- Le « résumé des caractéristiques UK » indique qu'une incidence plus élevée de mortalité a été observée chez les patients âgés atteints de démence qui prenaient de la rispéridone et du furosémide par rapport à ceux qui prenaient l'un ou l'autre des médicaments seuls. (Brayfield 2017)
- Plus récemment, le UK « Commission on Human Medicines » (anciennement « Committee on Safety of Medicines ») a déclaré que l'analyse de 3 études randomisées montrait un net avantage pour l'utilisation à court terme de la rispéridone dans le traitement de l'agressivité chez les patients âgés atteints de démence. En effet, la rispéridone est désormais autorisée pour une telle utilisation au Royaume-Uni, mais la balance risques/avantages doit être soigneusement évaluée pour chaque patient. (Brayfield 2017)

2.2.2. Avis de l'expert (De Cock 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

2.2.2.1. Sécurité lors de l'utilisation d'antipsychotiques dans le cadre des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD)

2.2.2.1.1. Cadre général de la sécurité d'utilisation des antipsychotiques

Un médicament à usage humain est, par définition, une substance ou une association de substances destinée à être administrée ou utilisée pour guérir ou prévenir une maladie, une infirmité, une blessure ou une douleur chez l'homme ou établir un diagnostic médical chez l'homme, ou pour restaurer, corriger ou modifier de toute autre manière les fonctions physiologiques chez l'homme en exerçant un effet pharmacologique, immunologique ou métabolique. La sécurité d'utilisation des médicaments ne peut être garantie que si le médicament peut être appliqué sous une forme appropriée, à une dose appropriée, pour une indication appropriée et adaptée à la population cible.

Le prescripteur et le dispensateur de ce médicament doivent avoir une connaissance correcte de la pharmacodynamie (type de récepteurs auxquels se lie le métabolite, affinité et propriétés activatrices ou bloquantes, tableau de Flockhart) et de la pharmacocinétique (demi-vies d'absorption et d'élimination, métabolisme par le foie ou les reins) du médicament. Des outils peuvent être mis à disposition à cet effet (tableaux, arbres de décision, outils de traduction). En outre, la connaissance des interactions avec d'autres médicaments, l'alimentation et d'autres maladies est importante pour garantir la sécurité et l'effet approprié du médicament administré. La détermination de la durée du traitement fait partie du plan de traitement. Le suivi des effets souhaités et non souhaités doit être effectué de manière standardisée (par des scores ou des mesures).

Les antipsychotiques sont souvent utilisés chez les patients atteints de démence en réponse à l'agression, la psychose et l'agitation. Cela peut entraîner des effets indésirables. Une vue d'ensemble et une approche de ces effets indésirables ont été basées sur les guides de pratique de l'APA 2016



(Reus 2016), de l'AUS 2016 (Dyer 2016), du NICE 2018, de l'IRE 2019 (NCEC 2019) et sur les récents travaux de révision notamment de Calsolaro 2021.

Le guide de pratique APA 2016 (Reus 2016) classe les effets indésirables les plus courants et les plus importants des antipsychotiques utilisés dans le contexte des SCPD comme suit :

- Risque accru de décès, de troubles métaboliques, d'effets pulmonaires, de déclin cognitif, de sédation et de fatigue, d'effets anticholinergiques, d'hypotension orthostatique, de risque cardiovasculaire, d'allongement de l'intervalle QTc, de dysfonctionnements sexuels et de syndrome extrapyramidal (Reus 2016) ;
- Risque accru de pneumonie et de thromboembolie veineuse ;
- Les risques cardiovasculaires sont principalement augmentés au début du traitement.

Les risques sont différents pour chaque catégorie d'âge. Les principaux effets indésirables des antipsychotiques chez les personnes âgées atteintes de démence et de SCPD sont les chutes, les troubles de la marche et le syndrome extrapyramidal, une mortalité accrue et un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral (AVC). Ces symptômes peuvent apparaître au début du traitement. Les risques métaboliques sont plus faibles chez les personnes âgées atteintes de démence. (Reus 2016)

Les antipsychotiques peuvent également provoquer des effets indésirables par eux-mêmes (notamment l'akathisie) semblables aux troubles du comportement liés à la démence.

2.2.2.1.2. Effets indésirables spécifiques des antipsychotiques typiques dans la prise en charge des SCPD

L'objectif dans les SCPD est principalement de traiter la psychose, l'agression et l'agitation. La dopamine est tenue pour principale responsable du développement de la psychose. Le traitement avec un antipsychotique typique se concentre donc sur le blocage des récepteurs de la dopamine (D2), neutralisant l'excès de dopamine et réduisant les symptômes.

La pharmacodynamique et la pharmacocinétique de l'antipsychotique typique déterminent quels effets indésirables doivent être pris en compte pendant le traitement. La réduction de la dopamine par les antipsychotiques typiques affecte particulièrement les fonctions motrices (effets extrapyramidaux, akathisie (agitation), parkinsonisme et dystonie). Pour cette raison, ces médicaments ont une limite de tolérance plus rapide et un large éventail d'effets indésirables tels que la sédation, les effets anticholinergiques et les effets extrapyramidaux. En cas d'utilisation à long terme, une dyskinésie tardive peut également se développer. Cette dernière est sensible au dosage de l'antipsychotique et peut diminuer lorsque la dose est augmentée et augmenter lorsque la dose est réduite. Ce phénomène indique que la dyskinésie a plus de chances de ne pas être permanente.

La plupart des antipsychotiques ont une demi-vie d'élimination courte. Par conséquent, les doses sont prises quotidiennement ou plusieurs fois par jour. Toutefois, il existe des différences au sein de ce groupe. Par exemple, halopéridol T1/2 24 heures. Cette demi-vie est importante pour évaluer l'effet (secondaire) et la fenêtre thérapeutique dans laquelle les ajustements de dose doivent être surveillés.

1. En général, les effets indésirables suivants sont mentionnés pour les médicaments antipsychotiques typiques :

- Des caractéristiques des EPS, qui sont les plus prononcés ;
- La dyskinésie tardive se développe souvent après une utilisation chronique ;
- Des effets indésirables anticholinergiques principalement dus aux phénothiazines, à l'halopéridol, au pimozide (CBIP 2019) ;



- Un risque de mort subite par arythmie ventriculaire due à un intervalle QTc prolongé a été décrit avec le dropéridol, la lévomépromazine, le pimozide, le sertindole, le sulpiride et de fortes doses d'halopéridol ;
- La torsade de pointe se produit particulièrement lors de l'administration parentérale et de doses élevées associées à des facteurs de risque accrus ;
- L'hyponatrémie constitue l'une des complications observées ;
- Un dysfonctionnement sexuel est noté surtout avec les phénothiazines, les butyrophénones (halopéridol), les diphénylbutylpipéridines et les thioxanthènes (clotiapine).

2. Remarques spécifiques par molécule ou groupe :

2.1. Phénothiazines et thioxanthènes (prothipendyl, flupentixol, clotiapine)

A. Effets indésirables spécifiques – symptômes et pathologie

- Fréquents : hypotension orthostatique et sédation (6), pigmentation de la peau et photosensibilité (CBIP 2019) ;
- Rares : hypersensibilité : leucopénie généralement réversible, hépatite cholestatique ou dermatose allergique. (CBIP 2019) Effets anticholinergiques forts avec certaines phénothiazines. (CBIP 2019) Le flupentixol est un porphyrinogène possible (CBIP 2019).

B. Précautions spécifiques : Les phénothiazines et les thioxanthènes ne doivent pas être utilisés dans les cas suivants :

- Tumeurs dépendantes de la prolactine (CBIP 2019) ;
- Conditions excluant l'utilisation des anticholinergiques : glaucome à angle fermé, œsophagite par reflux, sténose du pylore, atonie intestinale, iléus paralytique, colite ulcéreuse sévère, myasthénie grave. Chez les personnes âgées, en raison d'une hypersensibilité à l'action anticholinergique, une réduction systématique de la dose est recommandée ;
- Hypertrophie de la prostate, hyperthermie, tachycardie (en cas d'hyperthyroïdie ou d'insuffisance cardiaque), hypertension et infarctus aigu du myocarde (CBIP 2019).

2.2. Butyrophénones (halopéridol)

A. Effets indésirables spécifiques – symptômes et pathologie

- L'halopéridol est moins susceptible de provoquer une sédation, une hypotension orthostatique ou des effets antimuscariniques (Brayfield 2017).
- L'halopéridol est associé à une incidence élevée d'effets indésirables des EPS. (CBIP 2019)

B. Interactions

- L'halopéridol a un métabolisme médié par le CYP2D6 et le CYP3A4 et est un inhibiteur du CYP2D6 (CBIP 2019). Cela peut inhiber le métabolisme des antidépresseurs tricycliques, par exemple (Brayfield 2017).
- L'halopéridol doit être utilisé avec prudence chez les personnes qui suivent un traitement au lithium. Cette interaction peut entraîner un syndrome d'encéphalopathie (Brayfield 2017).

C. Précautions spécifiques

- L'utilisation d'halopéridol chez les patients atteints d'hyperthyroïdie peut augmenter le risque de dystonie sévère (Brayfield 2017).
- Le risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire augmente avec une dose élevée et l'administration parentérale (IV) d'halopéridol (Brayfield 2017).



2.2.2.1.3. Effets indésirables spécifiques des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge des SCPD

Les antipsychotiques atypiques sont des molécules plus sélectives bloquant les récepteurs de la dopamine et les récepteurs de la sérotonine, ce qui entraîne une meilleure tolérance. Les antipsychotiques atypiques constituent un groupe inhomogène en termes de caractéristiques pharmacologiques, d'efficacité et donc d'effets indésirables.

Les antipsychotiques atypiques, tels que la rispéridone et la clozapine, ont une affinité plus forte pour les récepteurs alpha2-adrénergiques, de l'histamine et de la sérotonine (récepteur de la sérotonine 2A (5HT2A)) et moins pour le récepteur D2, ce qui rend les effets indésirables type EPS moins prononcés. Cependant, ils sont davantage associés à l'apparition d'effets indésirables métaboliques, tels que l'augmentation de l'appétit, la prise de poids et la perturbation du métabolisme glycémique et du cholestérol. L'effet de ces molécules sur le récepteur Alpha-1 (blocage) donne comme effets indésirables une hypotension orthostatique et des vertiges. Le blocage des récepteurs H1 entraîne une sédation accrue et une prise de poids. Certains antipsychotiques produisent également des effets anticholinergiques par le biais du blocage du récepteur M1, provoquant des signes cliniques tels que vision trouble, sécheresse buccale, altération des fonctions cognitives, rétention urinaire et constipation.

1. En général, les effets indésirables des antipsychotiques atypiques sont décrits comme non homogènes.
2. Remarques spécifiques par molécule ou groupe :

2.1. Clozapine et olanzapine

A. Effets indésirables spécifiques – symptômes et pathologie

- Très fréquent :
 - o Effets indésirables métaboliques : prise de poids (surtout au cours des premiers mois de traitement), dyslipidémie et hyperglycémie en particulier avec la clozapine et l'olanzapine.
On ne sait pas si cela entraîne une augmentation de l'incidence du diabète (CBIP 2019) ;
 - o Risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire (en particulier avec la clozapine et l'olanzapine) (CBIP 2019) ;
- Spécifique à la clozapine (fenêtre thérapeutique – toxique très étroite) :
 - o Effets indésirables hématologiques (éosinophilie, anémie et thrombocytopenie) (Brayfield 2017) et effets indésirables cardiaques
 - o À n'utiliser que chez les patients qui ne répondent pas au traitement et qui utilisent d'autres antipsychotiques. À n'utiliser que dans un environnement spécialisé et avec un contrôle strict (CBIP 2019) ;
 - o Neutropénie réversible mais pouvant évoluer vers une agranulocytose fatale (Brayfield 2017) ;
 - o Myocardite et cardiomyopathie et effets anticholinergiques (CBIP 2019) ;
 - o Hypersalivation (surtout la nuit), maux de tête, nausées, vomissements, constipation, risque d'obstruction gastro-intestinale, de fécalome et d'iléus paralytique, incontinence et rétention urinaires, fatigue et élévation intermittente de la température (Brayfield 2017) ;
 - o Diminution du seuil de convulsion (CBIP 2019) ;
 - o Priapisme (Brayfield 2017).

**B. Interactions**

- Clozapine et olanzapine (CBIP 2019) : augmentent le risque d'hypotension orthostatique en cas d'association avec de l'alcool ;
- Clozapine : augmente le risque de dépression de la moelle osseuse lorsqu'elle est prise en association avec d'autres médicaments qui diminuent la fonction de la moelle osseuse (CBIP 2019) ;
- Olanzapine (Brayfield 2017) : augmente la neutropénie, incidence plus élevée de tremblements, sécheresse de la bouche, augmentation de l'appétit et prise de poids en cas d'association avec le valproate ;
- La clozapine et l'olanzapine sont des substrats du CYP1A2 (CBIP 2019).

C. Précautions spécifiques et contre-indications

- Clozapine : en cas de maladie cardiaque, de neutropénie, d'agranulocytose, de dépression de la moelle osseuse, de psychose alcoolique ou toxique, d'épilepsie non contrôlée, d'insuffisance rénale sévère (CBIP 2019) ;
- Clozapine et olanzapine : propriétés antimuscariniques et iléus paralytique, hyperplasie bénigne de la prostate et glaucome à angle fermé (Brayfield 2017) ;
- L'olanzapine n'est pas recommandée dans la maladie de Parkinson car elle potentialise les symptômes parkinsoniens et les hallucinations (Brayfield 2017).

2.2. Cariprazine**A. Effets indésirables spécifiques – symptômes et pathologie**

- Cariprazine : Troubles visuels et gastro-intestinaux, akathisie plus fréquente qu'avec d'autres antipsychotiques (la longue demi-vie d'élimination (1 semaine) rend difficile l'impact actif lors du développement d'effets indésirables) (CBIP 2019).

B. Interactions

- La cariprazine est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp (CBIP 2019).

C. Précautions spécifiques

- Ne pas utiliser la cariprazine en combinaison avec des inducteurs forts et modérés du CYP3A (CBIP 2019).

2.3. Aripiprazole, asénapine et sertindole**A. Effets indésirables spécifiques – symptômes et pathologie**

- Rare : aripiprazole : trouble du comportement compulsif (CBIP 2019) (Avertissement de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis) ;
- Sertindole : risque d'allongement de l'intervalle QT, d'arythmie cardiaque et de mort cardiaque subite (CBIP 2019, Brayfield 2017).

B. Interactions

- Asénapine et sertindole : peuvent provoquer une insuffisance hépatique (CBIP 2019).

C. Précautions spécifiques

- L'aripiprazole et le sertindole sont des substrats du CYP2D6 et du CYP3A4 (CBIP 2019) ;
- Le sertindole est contre-indiqué chez les sujets présentant une maladie cardiovasculaire, une insuffisance cardiaque, une hypertrophie cardiaque, une arythmie et une bradycardie ;
- En cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésie, l'utilisation du sertindole doit être exclue (Brayfield 2017) ;
- Le sertindole est également déconseillé chez les personnes âgées.

2.4. Quétiapine**A. Effets indésirables spécifiques – symptômes et pathologie**



- Quétiapine : colite ischémique (CBIP 2019), baisse du taux d'hémoglobine et des concentrations d'hormones thyroïdiennes (Brayfield 2017).

B. Interactions

- La quétiapine est un substrat du CYP3A4 (CBIP 2019).

C. Précautions spécifiques

- Néant.

2.5. Rispéridone et palipéridone

A. Effets indésirables spécifiques – symptômes et pathologie

- Néant.

B. Interactions

- L'association avec la carbamazépine et d'autres inducteurs enzymatiques diminue la fonction antipsychotique (Brayfield 2017) ;
- L'association avec la fluoxétine augmente la concentration plasmatique ;
- L'association avec le furosémide et d'autres diurétiques augmente la mortalité chez les personnes âgées ;
- La palipéridone est un substrat de la P-gp (CBIP 2019) ;
- La rispéridone est un substrat du CYP2D6 (CBIP 2019).

C. Précautions spécifiques

- Néant.

Suite à une étude risque-efficacité, Yunusa I ont développé un aperçu du profil de risque des antipsychotiques atypiques les plus couramment utilisés dans le contexte des SCPD. Une analyse via un cluster de la SUCRA (surface under the cumulative ranking curve) a permis de classer le profil de risque par antipsychotique pour les effets indésirables les plus courants (Tableau 6) (Yunusa 2019).

Tableau 6. 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%)
	Rispéridone (55,3%)	Aripiprazole (69,1%)	Quétiapine (94,2%)
	Aripiprazole (37,9%)	Quétiapine (65,1%)	Aripiprazole (48,8%)
	Quétiapine (37,1%)	Rispéridone (19,6%)	Olanzapine (34%)
Risque le plus élevé	Olanzapine (32,4%)	Olanzapine (15,8%)	Rispéridone (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%)	Rispéridone (81,6%)	Placebo (85,8%)
	Rispéridone (66,2%)	Quétiapine (79,5%)	Olanzapine (66,5%)
	Aripiprazole (45,4%)	Aripiprazole (43,8%)	Rispéridone (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 (%)			
D'après Yunusa 2019			



2.2.2.1.4. Comparaison des principaux effets indésirables entre les antipsychotiques typiques et atypiques dans le cadre du traitement des SCPD

1. Syndrome extrapyramidal (EPS)

Une revue systématique de Tampi et al. a conclu que les utilisateurs de rispéridone et d'olanzapine présentaient principalement cet effet indésirable en plus de la sédation et des troubles de la marche (Tampi 2016).

L'interaction avec d'autres médicaments utilisés chez les patients atteints de SCPD peut avoir pour effet indésirable d'affecter les EPS. Les antipsychotiques sont souvent prescrits en association avec des médicaments anti-démence ou d'autres psychotropes. Les inhibiteurs de la cholinestérase (donépézil, galantamine) potentialisent l'effet des EPS grâce à leur synergie. Les antagonistes des récepteurs NMDA (mémantine) font plutôt l'inverse et réduisent les EPS induits par les antipsychotiques. Les antidépresseurs avec inhibition de la recapture de la 5-HT (ISRS-IRSN) augmentent les EPS induits par les antipsychotiques, alors que les antagonistes Alpha-2, 5-HT₂ et 5-HT₃ (mirtazapine) réduisent plutôt l'induction des EPS. (NICE 2018)

2. Accident cérébrovasculaire

Une revue systématique de Tampi et al. a conclu que l'utilisation d'antipsychotiques spécifiquement dans le contexte des SCPD était associée à un nombre plus élevé d'effets indésirables que le placebo. Les utilisateurs de rispéridone présentaient le risque le plus élevé d'AVC par rapport au placebo [10]. Cependant, les résultats d'autres études prêtent à confusion lorsqu'on compare les profils de risque des antipsychotiques typiques et atypiques. Dans une méta-analyse de Hsu et al. portant sur dix études, on a constaté que le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) était plus élevé avec les antipsychotiques typiques (OR = 1,49 ; IC à 95 % : 1,24-1,77), alors que les antipsychotiques atypiques ne présentaient pas de risque significativement accru (OR = 1,31 ; IC à 95 % : 0,74-2,30) (Riemann 2017). L'utilisation d'un antipsychotique, quel qu'il soit, était associée à un faible risque d'AVC (OR = 1,17 ; IC à 95 % : 1,08-1,26) En revanche, une méta-analyse de Rao et al. basée sur des études de population a montré que le risque d'AVC chez les patients atteints de démence était plus élevé pour les antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques typiques (1,61 % contre 1,06 %). Toutefois, le risque relatif était faible (risque relatif = 1,02 ; p = 0,96) (Cloetens 2018).

3. Mort subite

L'étude systématique de Tampi et al. a conclu que le risque de mort subite ne pouvait être lié à un antipsychotique spécifique. Elle a surtout été associée aux études dans les données regroupées, peut-être en raison du nombre limité de décès dans chaque essai. Il n'y avait pas de relation entre le risque de mort subite et la sévérité de la démence ou la sévérité du trouble du comportement (Tampi 2016). Une méta-analyse menée sur 12 études par Zhai et al. a montré que le risque relatif groupé de décès chez les personnes atteintes de démence était de 1,36 (IC 95 % : 0,83-2,24) avec l'utilisation d'antipsychotiques (Zhai 2016). Après correction pour tenir compte de l'hétérogénéité, le RR groupé est passé à 2,08 (IC à 95 % : 1,39-3,13).

4. Déclin cognitif

Dans une méta-analyse de Wolf et al. portant sur dix études, aucun effet significatif des antipsychotiques sur la cognition n'a été démontré (DMS = -0,065), mais une corrélation a été trouvée entre le déclin cognitif et la durée du traitement (p < 0,02) et la cognition de base (mesurée avec le MMSE) (p < 0,005) (Wolf 2016). Les distinctions relatives aux effets indésirables entre les antipsychotiques typiques et atypiques, ainsi qu'entre le placebo et les antipsychotiques dans les SCPD sont systématiquement décrites par Ma et al. (Ma 2014). Ils ont conclu que les patients traités par des neuroleptiques atypiques en tant que groupe seulement présentaient un risque plus élevé de somnolence (OR 2,95), d'EPS (1,74), d'AVC (2,5), d'infection des voies urinaires (1,35), d'œdème (1,35), de troubles de la marche (3,35) et de décès (1,52). Ni les comparaisons entre les antipsychotiques



atypiques individuels et le placebo, ni la comparaison entre les antipsychotiques typiques et atypiques n'ont pu démontrer un risque accru d'effets indésirables. Cependant, les comparaisons se sont avérées être de qualité faible à très faible pour les preuves. La population étudiée était souvent petite, la période d'observation courte et les personnes âgées étaient sous-représentées.

2.2.2.1.5. Les caractéristiques de la population influencent la sécurité de l'utilisation des antipsychotiques chez les personnes atteintes de démence.

Certaines populations sont plus sensibles aux effets indésirables des médicaments antipsychotiques. Il est donc important de prêter une attention particulière aux effets indésirables lors de l'utilisation de ces médicaments dans des types de démence spécifiques, chez les personnes âgées, avec des comorbidités spécifiques et avec une polypharmacie.

1. La forme de démence

On peut définir différentes formes de démence, chacune ayant son propre schéma de comportement et ses effets spécifiques. La démence d'Alzheimer (DA) est la plus courante dans ce groupe. Cependant, la démence vasculaire (DV), la démence mixte (maladie d'Alzheimer/DV), la démence à corps de Lewy (DCL), la démence frontotemporale (DFT), la démence de Parkinson (DP) et les formes de démence plutôt rares (AMS, PSP...) peuvent également entraîner des problèmes comportementaux spécifiques qui peuvent conduire à la mise en place d'un traitement antipsychotique.

Les formes de démence spécifiques telles que la DCL, la DFT et la DP sont plus sensibles aux effets indésirables des antipsychotiques, en particulier au développement d'EPS.

Ces diagnostics de démence impliquent également l'initiation de traitements pharmacologiques spécifiques liés au diagnostic. Ces médicaments peuvent eux-mêmes interagir lors de l'instauration d'un traitement antipsychotique. On observe à la fois une augmentation des effets indésirables (EPS) et une diminution des effets sur l'efficacité du traitement (dopamine, agonistes de la dopamine, inhibiteurs de la cholinestérase). (Voir [2.2.2.1.4.](#) point 1)

2. L'âge

La fragilité et la vulnérabilité sont des éléments qui peuvent être renforcés par la présence de la démence. Les personnes atteintes de démence sont souvent d'un âge avancé ou présentent un effet d'âge biologique dans leur composition corporelle qui peut provoquer des signes de vieillissement physique (De Cock 2018). La fragilité, la vulnérabilité, l'altération de l'homéostasie et du métabolisme (fonction hépatique et/ou rénale), la sarcopénie, la malnutrition et les carences nutritionnelles peuvent être plus fréquemment décrites chez ces personnes. Par conséquent, l'attention portée à la pharmacodynamique et à la pharmacocinétique revêt une grande importance chez les personnes âgées. Chez les personnes âgées, l'absorption, la dégradation et la distribution dans le corps sont souvent différentes. L'influence de plusieurs médicaments (polypharmacie) sur l'absorption peut retarder l'efficacité. Un traitement influençant la fonction hépatique peut ralentir la dégradation et l'élimination. Le pourcentage de graisse chez les personnes âgées est également souvent plus élevé, de sorte que les médicaments liposolubles peuvent s'accumuler davantage. Une fonction rénale réduite peut également retarder l'élimination. Il est donc recommandé de réduire la dose chez les personnes âgées et de surveiller régulièrement les voies métaboliques pour éviter les effets toxiques.

Nous pouvons constater que les personnes âgées présentent un risque généralement accru d'effets indésirables liés aux antipsychotiques. Cependant, il y a encore un manque de recherches ciblées sur l'utilisation des médicaments dans les SCPD chez les personnes âgées fragiles et les personnes âgées ayant des limitations fonctionnelles importantes. Par conséquent, l'indication dans ce groupe de



traitement continue d'être débattue en raison des preuves limitées, de la mortalité accrue et de la prescription plus longue que souhaitée des antipsychotiques.

Les résultats récents d'études observationnelles et de recherches prospectives (Yunusa 2019) montrent clairement que les personnes âgées fragiles sont plus susceptibles de recevoir un antipsychotique, mais qu'elles présentent par conséquent aussi un risque plus élevé de décès et de fracture par rapport aux personnes âgées non fragiles sous traitement antipsychotique. Plus précisément, on a constaté que les antipsychotiques typiques entraînaient un risque plus élevé de subir une fracture. Les personnes âgées fragiles présentent un risque plus élevé de fractures en raison de la présence sous-jacente d'ostéoporose. Le risque de fracture de la hanche (Reus 2016) due à une chute provoquée par la sédation et l'hypotension orthostatique est également accru.

Il est également indiqué que chez les personnes âgées atteintes de démence, un degré plus élevé de déclin cognitif est constaté pendant le traitement des troubles du comportement.

Un effet indésirable tel que les EPS peut également entraîner une augmentation de la mortalité chez les personnes âgées en raison des troubles du mouvement qui peuvent affecter la mobilité (troubles de la marche et chutes, traumatisme « Silver », traumatisme à haute et basse énergie), l'autonomie et la coordination de la fonction de déglutition, (ce qui entraîne un risque accru d'étouffement, de pneumonie (par aspiration) et de difficulté à avaler des liquides et des aliments) (Reus 2016).

On note un risque accru d'accident vasculaire cérébral chez les personnes âgées atteintes de démence (Reus 2016). Cela entraîne également un risque accru de mortalité.

La polypharmacie chez les personnes âgées augmente également le risque d'interaction (via le système CYP) et donc d'effets indésirables. Un aperçu des substrats, des inhibiteurs et des inducteurs des enzymes CYP les plus importants sur le plan clinique a été compilé dans un rapport par Flockhart et est utile pour la protection de cette population fragile. (Flockhart 2021)

Étant donné que la rispéridone, en particulier, a été approuvée par la Commission on Human Medicines (Committee on Safety of Medicines) du Royaume-Uni pour l'utilisation en situation de crise et d'urgence en cas d'agression, d'agitation et de psychose chez les patients atteints de SCPD, une attention particulière est accordée au profil de ses effets indésirables chez les personnes âgées. La rispéridone est approuvée pour le traitement des SCPD sévères après avoir démontré dans une analyse de 3 études randomisées contrôlées qu'il y avait un avantage clair dans le traitement – de courte durée – de l'agressivité chez les personnes âgées atteintes de démence (Reus 2016). L'analyse risques-avantages reste importante à cet égard. La rispéridone (mais aussi l'olanzapine) présente un risque plus élevé d'AVC, d'accident ischémique transitoire (AIT) et de décès. Ce risque ne serait pas plus élevé qu'avec les antipsychotiques typiques (étude rétrospective basée sur une population comptant plus de 10 000 participants). Pour une durée de traitement de 6 mois avec la rispéridone, un risque supplémentaire de décès de 2-4 % a été identifié. La quétiapine semble présenter un risque de décès plus faible, mais elle est également moins efficace pour le traitement de l'agitation et de la psychose. Le risque de décès avec des antipsychotiques atypiques dans ce groupe dépend également de la dose. De plus, l'association spécifique de la rispéridone et du furosémide peut augmenter le risque de mort subite chez les personnes âgées (plus élevé que le risque de décès avec chaque molécule séparément) (Reus 2016). Une relation dose-dépendante est décrite pour l'aripiprazole dans le contexte de la survenue d'un accident vasculaire cérébral chez les personnes âgées présentant une psychose dans le cadre de la démence d'Alzheimer. Les risques métaboliques seraient plus faibles chez les personnes âgées atteintes de démence.

3. La comorbidité

Des précautions et un suivi sont strictement recommandés dans les cas suivants :

- Obésité (prise de poids supplémentaire) ;



- Problèmes cardiovasculaires ;
- Orthostatisme (tension artérielle faible, combinaison de traitements hypotenseurs) ;
- Fibrillation auriculaire ;
- Facteurs de risque vasculaire tels que l'hypertension, le diabète, le tabagisme et le cholestérol ;
- Troubles de la fonction hépatique – insuffisance hépatique temporaire ou chronique ;
- Maladie de Parkinson (EPS fréquents et prononcés) ;
- Risque cérébrovasculaire (antécédents d'AVC ou d'AIT)
- Consommation d'alcool ;
- États avec conscience réduite ou coma ;
- Maladies (génétiques) ou traitements (médicaux) avec allongement de l'intervalle QT (L'effet dépend souvent de la dose, de la voie d'administration (IV) et du type d'antipsychotique).

4. Polypharmacie

Des précautions et un suivi sont strictement recommandés dans les cas suivants :

- Risque accru d'EPS en cas d'association avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des gastrokinétiques, des inhibiteurs de la cholinestérase ;
- Risque accru d'EPS et de neurotoxicité en cas d'association avec du lithium ;
- Risque accru de convulsion en cas d'association avec des médicaments pouvant provoquer des convulsions ;
- Risque accru de torsade de pointe en cas d'association avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT ;
- Risque accru d'effets anticholinergiques en cas d'association avec des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques ;
- Effet réduit de la lévodopa et des agonistes de la dopamine ;
- Effet réduit des inhibiteurs de la cholinestérase ;
- Effet sédatif accru en association avec d'autres médicaments sédatifs.

2.2.2.1.6. Résumé général : sécurité

- Il convient d'éviter autant que possible le recours aux antipsychotiques dans le traitement des troubles du comportement chez les personnes atteintes de démence. Même dans le cas d'une psychose, de syndromes confusionnels ou d'hallucinations (qui n'entraînent pas d'anxiété ni de dommages), le traitement est à proscrire.
- C'est surtout le risque accru d'accident cérébrovasculaire et de mort subite qui entraîne le plus de risques dans l'utilisation de ces médicaments.
- Le plan de traitement doit être aussi court que possible.
- La dose doit être aussi basse que possible.
- L'association avec d'autres antipsychotiques et d'autres produits psychopharmaceutiques doit si possible être évitée. Lorsque des combinaisons sont quand même constituées, elles doivent être choisies avec soin et réduites au minimum.
- Il est nécessaire de s'interroger régulièrement sur la poursuite du traitement et de planifier sa diminution et sa suppression progressive. Dès le départ, il faut définir la date d'arrêt du traitement après trois mois.
- Si les symptômes s'améliorent, il convient de diminuer progressivement le traitement par antipsychotiques et ce dès que possible.
- La décision de démarrer et de diminuer progressivement la médication se fait en concertation et autant que possible au sein d'équipes multidisciplinaires. Le contact et la communication entre les soins de première et de deuxième ligne sont d'une importance primordiale à cet égard.
- La formation des dispensateurs de soins, l'éducation de l'entourage peuvent avoir un impact sur la prescription d'antipsychotiques.



Les effets indésirables sont généralement liés à l'utilisation d'antipsychotiques. Certains de ces effets dépendent de la dose (DOSE), d'autres de la durée (DUREE).

Les effets indésirables peuvent être résumés comme suit :

- Symptômes extrapyramidaux (dystonie, akathisie, parkinsonisme) **(DOSE)**
- Risque de mort subite chez les personnes âgées atteintes de démence ; résultant d'une arythmie ventriculaire causée par la prolongation de l'intervalle QT et des torsades de pointes **(DOSE)**
- Dyskinésie tardive (mouvements orofaciaux et axiaux) **(DOSE) (DUREE)**
- Hyperprolactinémie – hypogonadisme, aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie et comportement sexuel perturbé **(DUREE)**
- Effets indésirables métaboliques (prise de poids, hyperglycémie, dyslipidémie) **(DUREE)**
- Retard cognitif dans le cas de la maladie d'Alzheimer **(DUREE)**
- Rare, mais représentant une menace vitale :
 - o Syndrome antipsychotique malin (manifestation soudaine de rigidité extrapyramidale, mouvements involontaires, hyperthermie involontaires, dysarthrie, dysphagie, insuffisance rénale aiguë, troubles de la conscience et perturbation du système nerveux autonome)
 - o Affections hématologiques (anémie hémolytique, anémie aplastique, purpura thrombocytopénique, éosinophilie, agranulocytose (menace vitale) potentiellement sur la base d'une réaction d'hypersensibilité (7))
- Sédation
- Hypotension orthostatique
- Chutes
- Abaissement du seuil de convulsion
- Risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire
- Effets indésirables anticholinergiques
- Incontinence urinaire
- Risque accru d'AVC-AIT chez les personnes âgées démentes

2.2.3. Conclusion du jury

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 7. Sécurité : effet et effet indésirable (De Cock 2022 (présentation))

	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. (De Cock 2022 (présentation))

- 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 6. 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 (%)			
D'après Yunusa 2019			

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 ?

2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Réduction progressive/arrêt des antipsychotiques pour les SCPD

Aucune recommandation spécifique ni commentaire n'a été formulé concernant l'arrêt des antipsychotiques dans AUS 2016 et NICE 2018. Le guide de pratique Canada 2018 a été spécifiquement développé pour formuler des conseils en matière de déprescription des antipsychotiques pour les SCPD.

Pour APA 2016 comme pour Canada 2018, les avantages de la déprescription des antipsychotiques dépassent les inconvénients. Pour ces deux guides de pratique clinique, ainsi que pour IRE 2019, une tentative de réduction progressive des antipsychotiques est indiquée en cas de SCPD. Cependant, une petite fraction d'experts dans APA 2016 s'exprime en faveur du maintien de la dose de médication sans date cible spécifique pour une tentative de réduction progressive.

Recommandations d'APA 2016 et d'IRE 2019 :

- En l'absence de réponse cliniquement significative : réduction progressive et arrêt après 4 semaines d'essai (APA 2016) ou si possible (IRE 2019) après discussion avec le patient et/ou les soignants.
- En cas de réponse adéquate des SCPD : réduction progressive et arrêt dans les 4 mois, sauf si le patient ressent une recrudescence des symptômes avec des tentatives précédentes de réduction progressive du traitement antipsychotique. IRE 2019 recommande de réduire progressivement le traitement dans un délai de 3 mois, le GDG estime cependant que deux tentatives d'arrêt infructueuses sont suffisantes pour indiquer que la personne a besoin d'un traitement continu. Dans ce cas, il propose de revoir la personne tous les 6 mois.

Canada 2018 recommande plutôt que les adultes avec des SCPD soient traités pendant au moins trois mois, indépendamment de la réponse clinique, avant une réduction progressive. Canada 2018 formule les recommandations suivantes :

- Réduire à 75%, 50% et 25% de la dose originale toutes les deux semaines.



- Éventuellement réduire la dose précédente d'environ 50% chaque semaine jusque 25% de la dose originale, arrêter ensuite.
- La réduction progressive peut être adaptée individuellement selon la dose initiale, les présentations disponibles et la tolérance envers la réduction progressive.

Pour les patients avec des symptômes SCPD sévères et plus chroniques, APA 2016 estime que la durée du traitement avant sa réduction progressive peut être plus longue et Canada 2018 recommande une réduction plus lente avec un monitoring soigneux et un plan d'intervention clair. APA 2016 note que les preuves sont insuffisantes pour déterminer si des sujets avec des symptômes plus sévères courent un risque accru de rechute lors de l'arrêt. Il n'y a pas plus de données permettant de savoir si la réponse des symptômes est équivalente lorsque la médication antipsychotique est reprise après la réapparition des symptômes.

APA 2016, IRE 2019 et Canada 2018 estiment tous deux qu'il est essentiel de discuter une réduction progressive de la médication antipsychotique avec le patient, sa famille et le personnel médical, ceci afin d'en dégager les préférences du patient, et de revoir les objectifs, les avantages et les effets indésirables du traitement antipsychotique et de son arrêt.

APA 2016 et Canada 2018 recommandent tous deux de suivre de près les symptômes au cours du processus de réduction progressive, sur base de mesures objectives.

- APA 2016 recommande que l'évaluation des symptômes soit effectuée au moins une fois par mois au cours de la réduction progressive et pendant au moins 4 mois après l'arrêt de la médication.
- Canada 2018 suggère un suivi rigoureux toutes les 1 à 2 semaines, avec un suivi plus étroit pour les patients recevant des doses plus élevées d'antipsychotiques et ceux présentant des symptômes globalement plus sévères.

IRE 2019 recommande également une évaluation régulière de la réapparition des symptômes pendant la diminution progressive et après l'arrêt de l'antipsychotique, sans mentionner de détails sur la durée dans le temps et la fréquence de ces évaluations.

Canada 2018 recommande en outre pour les sujets présentant une rechute des SCPD lors de l'arrêt :

- Prendre en charge la douleur, comme il s'agit d'une cause sous-jacente fréquente de l'agitation dans la démence.
- Chercher les facteurs déclenchants et d'exacerbation, notamment d'autres pathologies (affections virales courantes, autres infections), des causes environnementales (nouvelles routines, délocalisation), troubles physiques (constipation), autres médicaments et une dépression, dont le traitement est susceptible de réduire le besoin de réinstaurer des antipsychotiques.
- Éventuellement réinstaurer l'antipsychotique (rispéridone, olanzapine, aripiprazole) à la dose la plus faible et essayer à nouveau l'arrêt après 3 mois.

2.3.1.2. Que disent les études ?

Arrêt des antipsychotiques chez des patients avec des SCPD

Withdrawal from antipsychotics versus continuation of antipsychotics

Bibliography: Van Leeuwen 2018 including Ballard 2004, Ballard 2008, Bergh 2011, Bridges-Parlet 1997, Devanand 2011, Devanand 2012, Findlay 1989, van Reekum 2002, Ruths 2008.

La Cochrane Review de Van Leeuwen 2018 a comparé l'arrêt des **antipsychotiques versus la poursuite des antipsychotiques chez des adultes de 65 ans ou plus** avec une démence. Les RCT avec des patients



traités à l'aide d'antipsychotiques depuis au moins 3 mois ont été incluses. Les études faisaient appel soit à des schémas d'arrêt abrupt, progressif ou mixte.

Au total, 10 études d'une durée de 1 à 36 mois ont été incluses : Ballard 2004, Ballard 2008, Bergh 2011, Bridges-Parlet 1997, Devanand 2011, Devanand 2012, Findlay 1989, van Reekum 2002, Ruths 2008, Cohen-Mansfield 1999). La Cochrane Review n'a pas pu utiliser les données d'une RCT croisée (Cohen-Mansfield 1999) en raison du manque de données séparées sur les critères de jugement pour les différents médicaments arrêtés (tant benzodiazépines qu'antipsychotiques).

Les auteurs n'ont pas pu sommer les données en raison de l'hétérogénéité clinique et des écarts considérables des critères de jugement mesurés. La sommation n'a été possible que pour les critères de jugement comportementaux évalués par le score d'inventaire neuropsychiatrique (NPI). Il importe de noter le manque de cohérence au sujet des participants à l'étude, du type et des dosages des antipsychotiques utilisés avant leur arrêt, les méthodes d'arrêt, et des temps d'évaluation parmi les différentes études.

Cinq études avaient un échantillon de taille réduite (n = 19 à 36) : Bergh 2011, Bridges-Parlet 1997, Devanand 2011, Findlay 1989, et van Reekum 2002. Pour plusieurs critères de jugement, aucune donnée brute n'a été retrouvée provenant des RCT originales, ce qui limite la confiance du groupe bibliographique en toute conclusion. L'âge moyen des participants était de 80 ans ou plus, et, dans la plupart des études, ils résidaient dans des maisons de repos et de soins. Ce qui se traduit par le caractère indirect lors de l'évaluation de la qualité de preuve. Ballard 2008, Devanand 2011, Devanand 2012 et van Reekum 2002 mentionnent des taux d'abandon élevés. Un taux d'abandon élevé avec des nombres inégaux à travers les groupes est mentionné par Bergh 2011, ce qui entraîne un risque élevé de biais d'attrition.

Dans 7 études, l'arrêt du médicament antipsychotique n'a **pas fait de différence** pour la capacité des participants de mener l'étude à bonne fin (critère de jugement défini comme succès de l'arrêt).

Dans 3 études, il y avait quelques preuves **en faveur du groupe qui poursuivait la prise du médicament**. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Dans 7 études : l'arrêt ne ferait **aucune différence en termes de symptômes comportementaux et psychologiques**. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Dans 5 études : L'arrêt ne ferait que peu ou **pas de différence pour les effets indésirables des antipsychotiques**. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Dans 2 études : l'arrêt ne ferait **pas de différence en termes de qualité de vie**.

(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Dans 5 études : l'arrêt ne ferait **pas de différence pour les fonctions cognitives en général**. Un essai a trouvé que l'arrêt des **antipsychotiques améliore les mesures d'aisance verbale** par rapport à la poursuite. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Dans 2 études : Il n'y a **pas de preuve d'une différence** entre l'arrêt et la poursuite des antipsychotiques pour la **mortalité**. Dans une étude, la probabilité de survie était augmentée dans le groupe d'arrêt par rapport à la poursuite, mais aucune statistique n'a été produite. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



Dans quatre études : l'arrêt ne ferait **aucune différence pour le fonctionnement global.**

(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Dans deux études : l'arrêt ne ferait **aucune différence pour le sommeil.**

(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

2.3.2. Avis de l'expert

2.3.2.1. De Cock (De Cock 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

2.3.2.1.1. Recommandations sur la diminution progressive (déprescription-tapering) des antipsychotiques dans le cadre des SCPD

2.3.2.1.1.1. Pourquoi diminuer progressivement ?

Pour ces recommandations, nous utilisons les connaissances de la revue systématique de la base de données Cochrane de 2018 sur ce sujet (Van Leeuwen 2018), les guides de pratique générales APA 2016, NICE 2018 et IRE 2019 et les guides de pratique du Canada 2018 (Bjerre 2018) basés sur l'étude de Bjerre LM et al en 2018 qui a spécifiquement aussi examiné des données dans une population plus âgée atteinte de SCPD (Bjerre 2018).

Les antipsychotiques peuvent entraîner une amélioration des symptômes dans le cas des SCPD. Ils sont toutefois souvent administrés trop longtemps sans tenir compte de l'évolution des symptômes initiaux et de l'évolution du processus de démence. L'utilisation à long terme des antipsychotiques n'est pas recommandée car dans ce groupe de médicaments, il existe un risque de séquelles permanentes liées à ce traitement et les effets indésirables généraux et les interactions peuvent représenter une menace vitale ou être invalidants. Par conséquent, le guide de pratique NICE 2018 recommande de réévaluer régulièrement les patients sous traitement antipsychotique, de déterminer si un traitement est toujours nécessaire et d'encourager une concertation sur l'arrêt progressif du traitement.

Le guide de pratique IRE 2019 souligne que de nombreux patients déments ont un âge avancé et présentent des comorbidités. Par conséquent, la présence d'une polypharmacie n'est pas inexistante. Au sein de cette population de patients, l'élimination des métabolites peut être altérée en raison de troubles de la fonction hépatique ou rénale, ou d'une interaction médicamenteuse, d'où la nécessité d'adapter la dose, de titrer et de la revoir.

Bjerre et al (Canada 2018) ont conclu à partir des méta-analyses que la réduction progressive des antipsychotiques ne présente qu'un risque minimal de complications et peut de ce fait limiter l'utilisation inappropriée de ce médicament, ses effets indésirables et aussi ses coûts. Nous devons toutefois tenir compte des problèmes initiaux et de la sévérité des troubles du comportement. Lorsque la gravité initiale des troubles de comportement est faible (inventaire neuropsychiatrique NPI <15) et qu'une faible dose d'antipsychotiques est nécessaire pour contrôler les symptômes, il y a une forte probabilité de réussite de la diminution progressive du traitement.



La revue de Van Leeuwen 2018 de la base de données Cochrane, basée sur 10 études réalisées entre 1997 et 2012, cite le recours à différentes techniques de diminution progressive (arrêt brutal, diminution progressive ou schéma de dépendance mixte). La revue montre qu'il est possible de diminuer progressivement le traitement dans la plupart des cas. La conclusion de cette revue reste limitée aux avis sur les troubles de comportement sur la base du score NPI. Les autres résultats cliniques étaient trop hétérogènes et les groupes étudiés trop diversifié en termes de type de participants, de type et de dose d'antipsychotiques. Les groupes étudiés étaient petits et surtout localisés dans des centres de soins résidentiels. De plus, les schémas de diminution progressive ne visent pas seulement les antipsychotiques, d'autres médicaments psychotropes ont été étudiés simultanément. Aucune différence nette n'a été observée dans le taux de réussite de la diminution progressive dans cette étude. La force probante des différentes études est plutôt faible à très faible. Aucune différence n'a été constatée sur les symptômes comportementaux dans les 5 données non regroupées. Il n'est pas non plus possible de se prononcer sur l'amélioration des effets indésirables, de la qualité de vie ou de la fonction cognitive, de la mortalité et du fonctionnement général.

Le guide de pratique générale APA 2016 et le guide de pratique du Canada 2018 indiquent que les avantages d'une diminution progressive l'emportent sur les dommages potentiels de cette décision. Il est difficile d'atteindre un consensus étant donné que les résultats variables d'une diminution progressive du traitement sont décrits dans plusieurs études. Dans les deux guides de pratique, il est recommandé de faire une tentative de diminution progressive. Dans ce cadre, la concertation avec l'entourage, la famille — les dispensateurs de soins (IRE 2019) est recommandée pour prendre la décision par consensus et pour informer l'entourage de tout effet indésirable éventuel de cette mesure.

Une revue systématique par Tampi et al. incluant deux méta-analyses ne permet pas de démontrer de retard dans les troubles du comportement lors de la diminution progressive et de l'arrêt des antipsychotiques. (Tampi 2016) Une méta-analyse aurait un effet favorable sur la mortalité. Le risque de mort subite dans le groupe ayant diminué progressivement le traitement était inférieur à celui du groupe ayant poursuivi le traitement. Tampi et al constatent également que l'arrêt des antipsychotiques n'a fait aucune différence quant à la sévérité des symptômes de SCPD (score NPI = 1,49). Deux études ont toutefois également démontré que l'arrêt du traitement s'est traduit par une détérioration des symptômes des SCPD chez des personnes présentant un degré plus élevé de troubles du comportement au début du traitement (Rajesh 2020).

2.3.2.1.1.2. Stratégie de diminution progressive

Une diminution progressive peut être appliquée à la plupart des personnes placées sous traitement antipsychotique pour des SCPD, sans risque de rechute des symptômes des SCPD. La diminution progressive doit se faire de façon graduelle, surtout pour les personnes qui ont pris ce médicament pendant une plus longue période. Il y a absence d'unanimité sur la durée optimale d'un traitement par antipsychotiques chez les personnes démentes.

Plan par étapes basé sur un consensus d'experts (bien que toujours divisés) 2018 rédigé par un groupe canadien). Le résumé peut être converti en pratique en arbre décisionnel (exemple Figure 7)

1. Déterminez la raison pour laquelle la dose d'antipsychotique administrée a progressivement été diminuée.

Pour cela, il faut consulter le dossier médical et les antécédents, le patient, les dispensateurs de soins (famille, soignant), le prescripteur ou l'officine.

2. Ayez une discussion avec le patient, la famille, les dispensateurs de soins sur les symptômes traités, quel degré de résultat de traitement peut être constaté. Expliquez également la nécessité du suivi pendant et après l'arrêt du traitement pour permettre de mieux évaluer l'objectif de la



diminution progressive du traitement, ses effets indésirables et ses avantages. (IRE 2019 Strong recommendation, moderate quality of evidence). Des instruments de mesure objectifs peuvent à cet effet permettre de suivre la fréquence et la sévérité des symptômes.

3. Démarrez la diminution progressive du traitement si aucune réponse clinique significative ne peut être établie ou si les symptômes restent inchangés.

4. Démarrez la diminution progressive du traitement si la personne ne présente plus de trouble de comportement ni de symptômes sur une période de douze semaines. (APA 2016 recommande une période d'essai de 4 semaines, puis diminution progressive et arrêt. (1B-Recommendation with moderate strength of evidence.))

5. En cas de réponse positive au traitement : démarrez la diminution progressive et arrêtez après 4 mois (APA20161C-Recommendation with low strength of evidence.), ou 12 semaines (IRE 2019 (Strong recommendation, low quality of evidence) Canada 2018 (strong recommendation, moderate-quality evidence)
Canada 2018 propose un délai de traitement de 3 mois indépendamment de la réponse clinique.

6. Si, pendant le traitement, il y a une amélioration des troubles de comportement, un essai de réduction de la dose ou d'arrêt complet du médicament peut être envisagé. La diminution progressive ne peut commencer que si les tentatives de diminution précédentes n'ont pas entraîné de rechute.

7. En cas d'échec de 2 tentatives de diminution progressive, le traitement doit être poursuivi pendant 6 mois.

8. Le plan de soins doit toujours être centré sur le patient. Lors de la diminution progressive (déprescription-tapering-switch) des antipsychotiques, dans le cadre d'une diminution du dosage, du passage à un autre type d'antipsychotique ou de l'arrêt complet du médicament, une méthode adaptée doit toujours être prévue par molécule et par objectif thérapeutique pour éviter les effets rebonds ou les interactions et le renforcement des effets indésirables. Il en résulte un plan de santé 'sur mesure', adapté au patient (les symptômes, les comorbidités, la polypharmacie et la fragilité). (Calsolaro 2021)

9. Il faut prévoir un monitoring et un suivi stricts de la diminution progressive (APA 2016 – par mois et certainement aussi jusqu'à 4 semaines après l'arrêt complet des médicaments, Canada 2018 plutôt entre 1 et 2 semaines et certainement pour les personnes dont la dose de traitement est élevée et les personnes confrontées à des symptômes généraux sévères de SCPD.

10. En cas de rechute des SCPD après l'arrêt de la médication, il convient d'être vigilant face aux affections qui peuvent déclencher ces troubles du comportement et qui peuvent être traitées par d'autres moyens (Canada 2018) comme la douleur ou les facteurs déclenchants tels que les infections, les facteurs environnementaux, les problèmes physiques (constipation), les autres médicaments, la dépression.

11. Le cas échéant, il peut être envisagé de redémarrer mais spécifiquement par des antipsychotiques atypiques dans la dose la plus faible possible pour une période de trois mois

2.3.2.1.1.3. Le schéma de diminution progressive peut répondre à différents régimes

De préférence : il est suggéré de diminuer la dose à 75 %, 50 %, 25 % de la dose initiale toutes les 2 semaines.



Piste alternative : la dose est réduite de 50 % de la dose précédente par semaine jusqu'à 25 % de la dose initiale, puis arrêtée.

Schéma individuel : en fonction de la dose de démarrage, des formes disponibles et de la manière dont la diminution progressive est tolérée.

Pour les personnes sous traitement antipsychotique à long terme et souffrant de SCPD chroniques sévères, Canada 2018 recommande une élimination progressive plus lente avec un plan de surveillance et d'intervention.

2.3.2.1.1.4. Effets indésirables de l'arrêt progressif des antipsychotiques

Lors de l'arrêt d'un antipsychotique, des effets indésirables peuvent également survenir tels que : dyskinésie tardive, nausées, vomissements, diarrhée, nez qui coule, transpiration, myalgie, paresthésie, troubles du sommeil, troubles de l'agitation, angoisses et agitation. Certains ont également des plaintes de vertige, sensation de chaud / froid, des tremblements. Les phénomènes de sevrage commencent entre le jour 1 et le jour 4 et peuvent durer de 1 à 2 semaines. (Brayfield 2017)

Spécifiquement pour la clozapine, l'arrêt soudain du traitement peut s'accompagner d'un effet de rebond cholinergique. Ses caractéristiques comprennent les céphalées, la transpiration, l'hypersalivation, la bronchoconstriction, l'agitation, l'énurésie et la diarrhée. Des symptômes comparables au syndrome sérotonergique (anomalies motrices, renforcement de l'EPS) peuvent survenir. On peut assister à une rechute très rapide de la psychose initiale (Brayfield 2017). Par conséquent, une diminution progressive sur une période de 1 à 2 semaines est prévue. Si un arrêt soudain est nécessaire, une observation stricte est recommandée. (Brayfield 2017)

2.3.2.1.1.5. Taux de réussite de la diminution progressive du traitement

Aucune relation n'a été observée dans APA2016 entre la gravité et la probabilité plus élevée de rechute. Il n'y a pas non plus de données ou de redémarrage des antipsychotiques qui obtiendront le même résultat après la rechute.

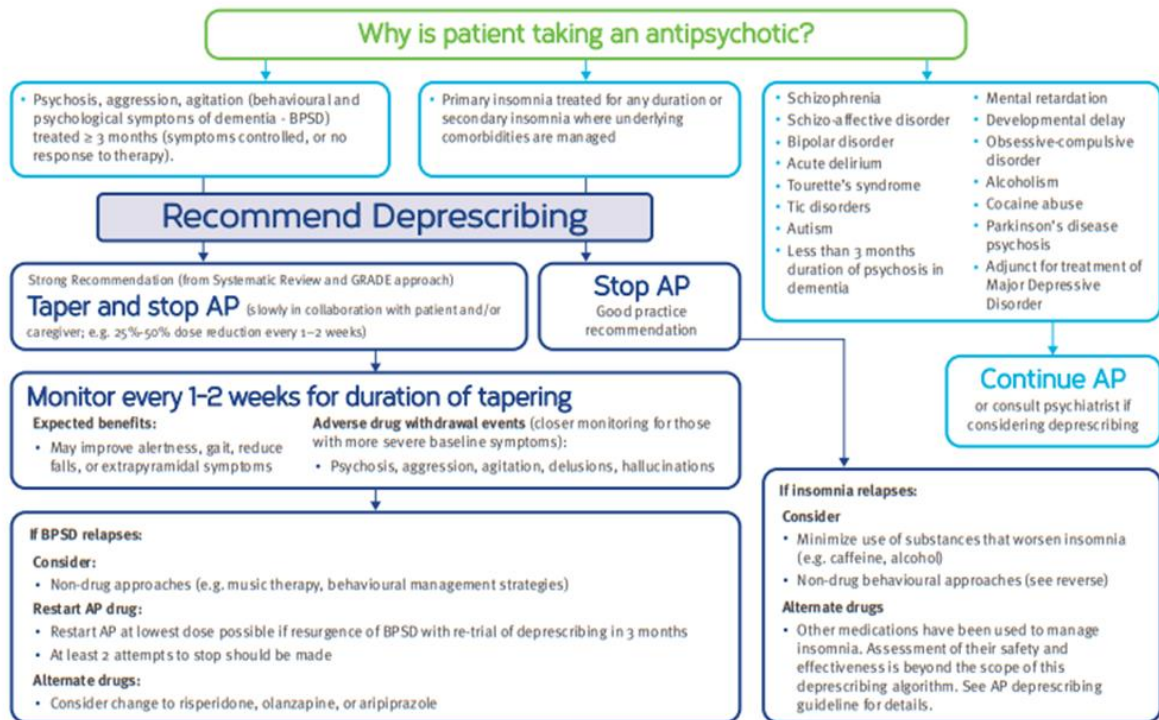


Figure 7. Antipsychotic deprescribing algorithm (repris) du guide de pratique Canada 2018 (Bjerre 2018)

Figure 1

Antipsychotic (AP) Deprescribing Algorithm

October 2016



Commonly Prescribed Antipsychotics

Antipsychotic	Form	Strength
Chlorpromazine	T IM, IV	25, 50, 100 mg 125 mg/mL
Haloperidol (Haldol®)	T L IR, IM, IV LA IM	0.5, 1, 2, 5, 10, 20 mg 2 mg/mL 5 mg/mL 50, 100 mg/mL
Loxapine (Xylac®, Loxapac®)	T L IM	2.5, 5, 10, 25, 50 mg 25 mg/L 25, 50 mg/mL
Aripiprazole (Abilify®)	T IM	2, 5, 10, 15, 20, 30 mg 300, 400 mg
Clozapine (Clozaril®)	T	25, 100 mg
Olanzapine (Zyprexa®)	T D IM	2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20 mg 5, 10, 15, 20 mg 10mg per vial
Paliperidone (Invega®)	ERT PR IM	3, 6, 9 mg 50mg/0.5mL, 75mg/0.75mL, 100mg/1mL, 150mg/1.5mL
Quetiapine (Seroquel®)	IR T ERT	25, 100, 200, 300 mg 50, 150, 200, 300, 400 mg
Risperidone (Risperdal®)	T S D PR IM	0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4 mg 1 mg/mL 0.5, 1, 2, 3, 4 mg 12.5, 25, 37.5, 50 mg

IM = intramuscular, IV = intravenous, L = liquid, S = suppository, SL = sublingual, T = tablet, D = disintegrating tablet, ER = extended release, IR = immediate release, LA = long-acting, PR = prolonged release

Antipsychotic side effects

- APs associated with increased risk of:**
 - Metabolic disturbances, weight gain, dry mouth, dizziness
 - Somnolence, drowsiness, injury or falls, hip fractures, EPS, abnormal gait, urinary tract infections, cardiovascular adverse events, death
- Risk factors:** higher dose, older age, Parkinson's, Lewy Body Dementia

Engaging patients and caregivers

- Patients and caregivers should understand:**
- The rationale for deprescribing (risk of side effects of continued AP use)
 - Withdrawal symptoms, including BPSD symptom relapse, may occur
 - They are part of the tapering plan, and can control tapering rate and duration

Tapering doses

- No evidence that one tapering approach is better than another
- Consider:
 - Reduce to 75%, 50%, 25% of original dose on a weekly or bi-weekly basis and then stop; **or**
 - Consider slower tapering and frequent monitoring in those with severe baseline BPSD
- Tapering may not be needed if low dose for insomnia only

Sleep management

- Primary care:**
- Go to bed only when sleepy
 - Do not use your bed or bedroom for anything but sleep (or intimacy)
 - If you do not fall asleep within about 20-30 min at the beginning of the night or after an awakening, exit the bedroom
 - If you do not fall asleep within 20-30 min on returning to bed, repeat #3
 - Use your alarm to awaken at the same time every morning
 - Do not nap
 - Avoid caffeine after noon
 - Avoid exercise, nicotine, alcohol, and big meals within 2 hrs of bedtime
- Institutional care:**
- Pull up curtains during the day to obtain bright light exposure
 - Keep alarm noises to a minimum
 - Increase daytime activity and discourage daytime sleeping
 - Reduce number of naps (no more than 30 mins and no naps after 2pm)
 - Offer warm decaf drink, warm milk at night
 - Restrict food, caffeine, smoking before bedtime
 - Have the resident toilet before going to bed
 - Encourage regular bedtime and rising times
 - Avoid waking at night to provide direct care
 - Offer backrub, gentle massage

BPSD management

- Consider interventions such as: relaxation, social contact, sensory (music or aroma-therapy), structured activities and behavioural therapy
- Address physical and other disease factors: e.g. pain, infection, constipation, depression
- Consider environment: e.g. light, noise
- Review medications that might be worsening symptoms

© Use freely, with credit to the authors. Not for commercial use. Do not modify or translate without permission. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License. Contact deprescribing@bruyere.org or visit deprescribing.org for more information.

Bjerre LM, Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, McCarthy L, et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia. Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2018;64(17-27):e11-12 (Fr).





2.3.2.2. Peeters (Peeters 2022) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

Déprescription (Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2014, Hill 2019, Girard 2014)

La plupart des complications comportementales de la démence sont intermittentes et ne persistent souvent pas plus longtemps que trois à quatre mois.

De ce fait, l'usage de l'antipsychotique peut être arrêté avec succès et en toute sécurité chez la plupart des adultes de 65 ans et plus, sans impact important sur la symptomatologie. Il est essentiel de discuter une réduction progressive de la médication antipsychotique avec le patient, ses aidants et le personnel soignant, ceci afin d'en dégager les préférences du patient, et de revoir les objectifs, les avantages et les effets indésirables du traitement antipsychotique et de son arrêt.

Une bonne collaboration entre les soins secondaires et primaires est nécessaire. Il convient également de souligner le besoin de soignants bien formés.

Malheureusement, en pratique, les antipsychotiques sont souvent commencés dans des situations de crise et ne sont pas arrêtés par la suite. Or, les avantages de la déprescription des antipsychotiques dépassent les inconvénients.

La diminution de l'antipsychotique doit se faire de manière progressive. L'arrêt brutal du traitement peut entraîner des symptômes de sevrage tels que nausées, vomissements, anorexie, diarrhée, sensations de chaleur et de froid, tremblements, myalgies, impatience, anxiété, agitation, insomnie...

En l'absence de réponse cliniquement significative, une réduction et un arrêt après quatre semaines d'essai peut être envisagé.

En cas de réponse adéquate, un sevrage progressif doit être tenté après 3 à 6 mois de stabilité comportementale, de façon graduelle et avec surveillance des symptômes de rechute.

L'évaluation des symptômes doit être effectuée au moins une fois par mois au cours de la réduction progressive et pendant au moins quatre mois après l'arrêt de la médication. Pour les patients recevant des doses plus élevées d'antipsychotique ou ceux présentant des symptômes globalement plus sévères, un suivi plus rigoureux toutes les unes à deux semaines et un suivi plus étroit peut être conseillé.

Pour réduire les doses d'antipsychotique, il est suggéré de réduire graduellement à 50% et 25% toutes les deux semaines. La vitesse de réduction doit être adaptée individuellement selon le contexte clinique d'introduction, le risque de récurrence du trouble de comportement, la dose initiale, les présentations médicamenteuses disponibles et la tolérance envers la réduction progressive.

Il faut être prudent avec les personnes ayant une symptomatologie sévère et plus chronique. La durée du traitement avant sa réduction progressive peut être plus longue et la réduction plus lente avec un monitoring soigneux et un plan d'intervention clair. Les preuves sont insuffisantes pour déterminer si des sujets avec des symptômes plus sévères courent un risque accru de rechute lors de l'arrêt.

En cas de réapparition des SCPD en cours de réduction des doses, il faut se questionner sur des causes sous-jacentes. Il est nécessaire de se demander s'il existe des facteurs déclenchants et d'exacerbation, d'autres pathologies somatiques, des causes environnementales, d'autres médicaments ou une dépression, dont le traitement est susceptible de réduire le besoin de réinstaurer l'antipsychotique.

Il peut éventuellement être envisagé de réinstaurer la médication à la plus faible dose efficace. Il n'y a pas de données permettant de savoir si la réponse des symptômes est équivalente lorsque la médication antipsychotique est reprise.

Une nouvelle déprescription pourra être tentée à nouveau trois mois plus tard.

Au moins deux tentatives de déprescription doivent être faites avant de conclure au besoin d'un traitement d'entretien continu. Dans ce cas, il est proposé de revoir le patient tous les 6 mois.



Chez les adultes plus âgés avec des SCPD graves, l'arrêt est toujours possible, mais les avantages potentiels de l'arrêt et les risques potentiels du traitement antipsychotique au long cours doivent être soigneusement mis en balance.

2.3.3. Conclusion du jury

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 ?

2.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Traitement antipsychotique préférentiel

Face au manque de données de comparaisons face-à-face parmi les médications antipsychotiques sur l'efficacité et les risques, il est difficile de désigner un antipsychotique spécifique comme étant le plus approprié pour une utilisation comme agent de première ligne dans le traitement des SCPD (APA 2016).

Différences en termes d'efficacité /risque pour divers antipsychotiques, telles que discutées par APA 2016, AUS 2016 et IRE 2019 :

- Halopéridol :
 - AUS 2016 mentionne que l'halopéridol atténue les symptômes comportementaux, le comportement agressif et l'agitation en cas de SCPD, sans différence significative en matière de risque d'évènement cardio-vasculaire ou de mortalité entre l'halopéridol et les SGA ; sans donner de recommandation formelle pour ou contre les FGA.
 - APA 2016 mentionne que le risque de mortalité avec les FGA chez des individus présentant une démence est généralement plus élevé qu'avec les SGA. APA 2016 recommande de ne pas utiliser l'halopéridol comme substance de première intention en l'absence de délire. Sur base des données disponibles sur les dangers, il pourrait être préférable d'éviter également l'utilisation d'autres FGA.
- On estime que les FGA ne sont pas différents des SGA dans la gestion des symptômes comportementaux et de l'agitation, et les preuves font défaut pour comparer les effets des FGA et des SGA sur la psychose (APA 2016).
- IRE 2019 recommande que lorsqu'un antipsychotique est nécessaire, les SGA soient utilisés car ils présentent moins de risques d'effets indésirables extrapyramidaux.
- Parmi les SGA :
 - En cas de psychose : APA 2016 et AUS 2016 estiment que la rispéridone possède les preuves les plus solides dans le traitement de la psychose bien que, selon APA 2016, les preuves pour l'efficacité des SGA suggèrent une utilité réduite dans la prise en charge des psychoses.
 - En cas d'agitation : APA 2016 et AUS 2016 rapportent que la rispéridone et l'olanzapine possèdent les preuves les plus solides pour le traitement de l'agitation/l'agression, avec des preuves plus faibles pour l'aripiprazole.
 - Pour les symptômes comportementaux : AUS 2016 signale que les SGA montrent des effets positifs significatifs sur les SCPD globaux (preuves les plus fortes pour la rispéridone suivie de l'aripiprazole et ensuite l'olanzapine et la quétiapine). IRE 2019 note que les preuves pour l'olanzapine n'étaient pas différentes de celles pour la rispéridone. Dans l'entremise, APA 2016 suggère une faible utilité des SGA pour les symptômes



comportementaux/psychologiques alors que les preuves pour l'aripiprazole sont substantiellement meilleures que pour l'ensemble de la classe.

- Quétiapine : selon APA 2016, l'information est insuffisante pour déterminer s'il est efficace de traiter soit l'agitation ou la psychose, et elle ne vaut apparemment pas mieux que placebo dans le traitement des SCPD globaux. IRE 2019 a mentionné que la quétiapine était beaucoup plus utilisée en Irlande en raison des risques plus faibles d'effets indésirables (bien que moins efficace).
- Sur les risques potentiels des SGA : APA 2016 signale un risque accru de mortalité par rapport au placebo lors de l'emploi de SGA sur base de données groupées, mais ne montre pas de différences significatives sur la mortalité entre le placebo et les différentes médications antipsychotiques individuellement.
- APA 2016 signale qu'il n'y a pas d'informations au sujet des avantages et inconvénients de l'asénapine, de la clozapine, de la palipéridone ou de la cariprazine (disponible en Belgique depuis le 02-2020) ainsi que pour la brexpiprazole, l'ilopéridone, la lurasidone, la ziprasidone (non disponible en Belgique) chez des sujets présentant une démence.

Voies d'administration :

- AUS 2016 recommande que les médications orales soient proposées prioritairement aux formes parentérales. Si un traitement parentéral est nécessaire (par exemple contrôle de la violence et agitation extrême), l'olanzapine et l'administration intramusculaire sont à préférer parce que plus sûres que l'administration intraveineuse. Une recommandation similaire a été faite par IRE 2019 concernant les médicaments psychotropes en général.
- APA 2016 recommande de ne pas utiliser d'antipsychotiques injectables à longue durée d'action, sauf indication contraire pour un trouble psychotique chronique parallèle. En général, les risques potentiels d'une formulation à longue durée d'action sont considérés comme plus importants que les avantages potentiels.
- APA 2016 spécifie également que si un antipsychotique intramusculaire est indiqué pour un usage à court terme chez des sujets incapables de prendre des médicaments par voie orale ou dans des situations d'urgence, il faut veiller à donner une préparation à courte durée d'action.
- APA 2016 considère les avantages potentiels des antipsychotiques injectables à longue durée d'action dans certaines circonstances définies (ils peuvent favoriser l'observance thérapeutique et réduire les étranglements avec la prise de la médication orale). Le cas échéant, la prudence est de mise pour assurer que la médication orale soit bien tolérée avant de passer à une forme injectable à longue durée d'action.

2.4.1.1. Que disent les études ?

Vu qu'il s'agit des mêmes études que pour la question 2.1, le jury renvoie pour ce faire le lecteur au point [2.1.1.2. Que disent les études ?](#)

2.4.2. Avis de l'expert (Peeters 2022) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

2.4.2.1. Avant de prescrire

Il faut aviser systématiquement le patient et son représentant des risques accrus de morbidité et de mortalité liés à l'usage d'antipsychotiques. Un consentement éclairé de la personne ou de son substitut devrait être préalablement obtenu. (Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2014)



Il est souhaitable de faire au minimum un électrocardiogramme chez le patient avec une histoire de maladie cardiovasculaire, d'arythmie cardiaque ou une combinaison de médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT, compte tenu des effets cardiaques potentiels des antipsychotiques. Cependant, il peut être difficile de le faire en raison des problèmes d'agitation, d'agressivité ou de la symptomatologie psychotique du patient. Le jugement du clinicien demeure alors important.

2.4.2.2. Quel antipsychotique prescrire ?

(Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2014, Hill 2019, Girard 2014, CBIP 2015e, Richelle)

Les règles de bon usage conseillent une monothérapie.

En pratique, il est difficile de désigner un antipsychotique spécifique comme étant le plus approprié pour une utilisation comme agent de première ligne dans le traitement des SCPD.

Les antipsychotiques de première génération

Leur balance bénéfice / risque est peu favorable.

Leur efficacité par rapport au placebo est faible pour l'agressivité et inexistante sur l'agitation.

Il est conseillé de ne pas utiliser en première intention l'Halopéridol, dose cible recommandée : 0,5 à 2 mg/jour, en l'absence de délire.

L'amisulpride, dose cible recommandée : 50 à 200 mg/jour, est efficace notamment sur les symptômes négatifs.

Leur tolérance au cours des démences est mauvaise.

Pour les phénothiazines et les thioxanthènes, des effets végétatifs indésirables sont observés :

- effet antiadrénergique : hypotension orthostatique
- effet antihistaminique : sédation (chutes, fractures), hypotension, hyperphagie
- effet anticholinergique central (confusion, vertiges) et périphérique (sécheresse bouche / yeux / diminution sudation - constipation - mydriase et troubles de l'accommodation - rétention urinaire).

Pour les butyrophénones, des effets neurologiques indésirables sont observés :

- symptômes extrapyramidaux précoces invalidants (akathisie - parkinsonisme, pneumonie par aspiration sur dysphagie - dyskinésies tardives)
- effets endocriniens : hyperprolactinémie, prise de poids, baisse de libido

De plus, ils ont un impact sur l'accélération du déclin cognitif.

Pour les benzamides, la tolérance semble bonne avec moins d'effets délétères, tant au plan moteur que cognitif. L'amisulpride peut augmenter le taux de prolactine.

Les antipsychotiques de seconde génération

Ils ont une efficacité comparable ou supérieure à celle des médicaments plus anciens, notamment sur les symptômes négatifs. Les posologies utilisées semblent en partie expliquer cette différence, l'Halopéridol à posologie élevée étant généralement moins bien toléré.

Ils ne constituent pas un groupe homogène.

L'action sérotoninergique bloquante prédomine sur l'action dopaminergique.

Par rapport aux antipsychotiques de première génération, ils présentent moins d'effets délétères neurologiques et psychiques mais plus d'effets indésirables métaboliques (prise de poids - dyslipidémie - hyperglycémie). Ils améliorent généralement le fonctionnement cognitif et l'humeur dépressive.



La rispéridone, dose cible recommandée : 0,25 à 2 mg/jour, est le seul antipsychotique dont la prescription n'est pas off label. Elle a montré son efficacité dans le traitement des signes psychotiques, de l'agitation et de l'agressivité.

Si ce médicament présente moins d'effets extrapyramidaux que l'halopéridol, au-delà de 2mg, il en facilite l'apparition sans se montrer plus efficace.

La rispéridone présente peu d'effet sédatif indésirable et peu de prise de poids mais l'hyperprolactinémie est à surveiller.

En Belgique, la rispéridone a l'indication pour les personnes souffrant de démence. Selon la notice *« traitement à court terme (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les personnes présentant une maladie d'Alzheimer qui peuvent nuire à elles-mêmes ou autres. Des traitements alternatifs non médicamenteux doivent avoir été utilisés au préalable. »*

Au Canada, l'indication de la rispéridone relative à la démence a été restreinte *« à la prise en charge à court terme des symptômes d'agressivité ou des symptômes psychotiques chez les patients atteints de démence grave de type Alzheimer qui ne répondent pas aux approches non pharmacologiques, en présence d'un risque d'automutilation ou de blessure à autrui. »* L'indication n'inclut dorénavant plus le traitement des autres types de démences telles que les démences vasculaires ou mixtes.

Au Royaume-Uni, la rispéridone est autorisée pour *« une utilisation à court terme dans le traitement de l'agressivité chez les patients âgés atteints de démence mais la balance risques/avantages doit être soigneusement évaluée pour chaque patient. »*

En France, la Haute Autorité de Santé – Commission de la transparence a émis un avis défavorable au remboursement de la rispéridone utilisée dans le traitement des troubles du comportement liés à la démence, en raison d'un rapport bénéfice/risque négatif.

L'olanzapine, dose cible recommandée : 2,5 à 10 mg/jour, a fait également la preuve de son utilité. Elle présente moins de risque d'effets extrapyramidaux, mais l'effet anticholinergique, la somnolence avec troubles de la marche (chutes, fractures), l'effet cognitif négatif et le risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire doivent être pris en compte.

Elle est à éviter en cas de diabète, dyslipidémie ou antécédents cardio-vasculaires, ce qui limite fortement l'indication.

L'olanzapine offre la possibilité d'une administration parentérale (IM).

La rispéridone et l'olanzapine semblent être associées à un risque accru d'effets indésirables cérébro-vasculaires tels que les accidents vasculaires cérébraux et les accidents ischémiques transitoires par rapport au placebo chez des patients ayant des facteurs de risque cérébrovasculaires (y compris l'hypertension, le diabète, le tabagisme actuel ou la fibrillation auriculaire).

La quétiapine, dose cible recommandée : 25 à 200 mg/jour.

Elle est parfois plus utilisée en raison des risques plus faibles d'effets indésirables (pas d'élévation de la prolactinémie, risque modéré quant au gain pondéral, diabète et dyslipidémie et risque faible d'effet anticholinergique). Elle doit néanmoins être utilisée avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risques d'accident vasculaire cérébral.

Son efficacité semble moindre en cas d'agitation et de psychose.

L'asénapine n'est pas indiquée pour le traitement des patients âgés atteints de démence et son utilisation n'est pas recommandée dans ce groupe particulier de patients.

La clozapine n'est pas recommandée à cause des effets indésirables hématologiques et cardiaques (marge thérapeutique/toxique étroite), d'une prise de poids majeure et de la diminution du seuil convulsif.

Le sertindole n'est pas recommandé dû au risque d'arythmies cardiaques et de morts cardiaques soudaines.



La cariprazine est déconseillée vu sa longue demi-vie d'élimination et le risque d'akathisie.

L'antipsychotique de troisième génération

L'Aripiprazole, dose cible recommandée : 5 à 10 mg/jour, montre son efficacité dans le traitement des symptômes psychotiques mais les preuves sont plus faibles en cas d'agitation ou d'agressivité. La tolérance est bonne avec absence d'effets indésirables neurologiques, pas d'allongement du QT, pas d'augmentation de la prolactine, peu de prise de poids. Il faut néanmoins rester vigilant en cas de maladie cardiovasculaire ou d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire.

2.4.2.3. Comment prescrire ?

(Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2014, Hill 2019, Girard 2014)

Les médicaments oraux sont proposés prioritairement.

Le traitement doit être instauré à faible dose pour être augmenté jusqu'à la plus faible dose efficace tolérée (start low, go slow, but go !).

La dose initiale pour les patients âgés et fragiles doit être d'un tiers à la moitié de la dose initiale utilisée chez les sujets plus jeunes, ou le comprimé avec la plus faible dose disponible.

Des facteurs comme les interactions médicamenteuses, la demi-vie du médicament, la fonction rénale ou hépatique doivent être pris en considération lors de la titration progressive. Cela implique aussi une surveillance régulière des effets indésirables.

Les symptômes peuvent diminuer rapidement, mais il faut de 2 à 4 semaines pour que l'antipsychotique ait un effet maximal apparent. Une titration plus poussée de la dose peut être indiquée en cas de réponse partielle au traitement. Il faut donc attendre ce délai avant de conclure à un échec.

25% des patients âgés répondent positivement au traitement par antipsychotique.

L'efficacité de la prescription pour agressivité ou psychose atteint 62%. Mais cette efficacité est modérée car la fréquence et gravité des SCPD diminuent seulement de 30 à 50%.

Lors d'une réponse au traitement, on visera l'atteinte d'une dose d'entretien stable et bien tolérée qui évitera le recours fréquent aux doses sous un mode « au besoin » qui sont associées à plus d'effets indésirables et de symptômes rebond ou de sevrage.

Tout au long du traitement, les antipsychotiques doivent faire l'objet d'un suivi rapproché. Il est conseillé de connaître l'histoire personnelle et familiale des troubles métaboliques et de suivre régulièrement poids, indice de masse corporelle, tension artérielle, glycémie à jeun, profil lipidique, ECG...

Il importe aussi de vérifier régulièrement si les antipsychotiques sont toujours indiqués et il est conseillé de les diminuer ou de les arrêter lorsque cela est possible, après discussion avec le patient et/ou ses aidants proches. L'utilisation la plus brève possible est recommandée.

Comme les SCPD ont tendance à s'atténuer naturellement avec le temps et que l'efficacité des antipsychotiques n'a pas été démontrée au delà de 3 à 6 mois d'utilisation, la pertinence de la poursuite du traitement doit être réévaluée dans les 3 à 4 mois suivant l'initiation de l'antipsychotique. L'efficacité à long terme, soit plus de 3 à 6 mois, est non démontrée et le traitement prolongé est associé à une augmentation du risque de mortalité.

Les antipsychotiques injectables à longue durée d'action (Risperdal Consta®, Abilify Maintena®, Zypadhera®, Xeplion®, Haldol Decanoas®...) ne doivent pas être utilisés pour le traitement des SCPD, sauf dans certaines circonstances telles qu'une comorbidité psychiatrique de type trouble psychotique chronique, un risque d'étouffement avec la prise de la médication orale ou pour favoriser l'observance



thérapeutique.

Il faut préalablement s'assurer que la médication orale soit bien tolérée avant de passer à une forme injectable à longue durée d'action.

En général, les risques potentiels d'une formulation à longue durée d'action sont considérés comme plus importants que les avantages potentiels. La prudence est donc de mise.

En cas de situation d'urgence (agressivité ou agitation extrême) ou si la personne est incapable de prendre des médicaments par voie orale, un traitement parentéral peut être nécessaire. Il faut veiller à donner une médication à courte durée d'action. Une administration intramusculaire est plus sûre qu'une administration intraveineuse.

L'utilisation « au besoin » doit être une mesure temporaire, maximum 2 semaines et ne doit pas se faire sur une base quotidienne. Si tel est le cas, il doit y avoir réévaluation de la thérapie.

Les formulations à dissolution rapide (Zyprexa orodisp. Velotab®) ne devraient pas être prescrites « au besoin », car leur délai d'action est trop long (plus d'une heure).

2.4.3. Conclusion du jury

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)



Partie 3. Délire⁵ et agitation⁶

Questions pour le jury :

1. Efficacité :
 - a. Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement du délire ?
 - b. Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement du délire ?
 - c. Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'agitation ?
 - d. Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'agitation ?
2. Sécurité :
 - a. Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement du délire ?
 - b. Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement du délire ?
 - c. Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'agitation ?
 - d. Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'agitation ?
3. En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel (produit, voie d'administration)
 - a. dans le traitement du délire ?
 - b. dans le traitement de l'agitation ?



⁵ 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 ».

⁶ 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'.



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.

3.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

3.1.1.1.1. Antipsychotiques dans la prise en charge du délire

NICE 2018 recommande l'emploi d'antipsychotiques pour des sujets présentant une démence qui ont vécu des hallucinations ou des délires, qui sont une cause de détresse sévère. S'il n'est pas possible de savoir si une personne est atteinte de délire, de démence, ou de délire par-dessus une démence, on traite d'abord le délire.

De même, APA 2016 remarque que l'halopéridol peut convenir dans des situations d'urgence ou dans un contexte de délire.

NICE 2010 et NHG 2014 recommandent de ne pas donner en routine des antipsychotiques pour toute personne avec un délire. Ils recommandent de donner de l'halopéridol à court terme, uniquement si un sujet avec un délire est en détresse sévère et à risque pour lui-même ou d'autres et si des techniques de désescalade verbale ou non verbale s'avèrent inefficaces.

- Utilisez l'halopéridol au maximum 1 semaine.
- Commencez avec la plus faible dose cliniquement active.
- Titrez prudemment en fonction des symptômes.
- NHG 2014 recommande 0,5 à 1,5 mg deux fois par jour par voie orale.
- Dans des situations de crise, l'halopéridol jusque 10 mg/24 heures, évalué toutes les heures. Si nécessaire, optez pour l'administration intramusculaire (2,5 mg) (NHG 2014).

SIGN 2019 décide de ne pas appuyer de recommandations formelles sur l'utilisation d'antipsychotiques pour le traitement de patients en USI présentant un délire, en raison de preuves insuffisantes. Néanmoins, des opinions d'experts soutiennent un rôle pour les médicaments antipsychotiques en cas d'agitation et de détresse impossibles à gérer, lorsque la sécurité du patient et d'autres est compromise.

- Halopéridol 0,5 à 1 mg oral (maximum 2 mg/24 heures).
- Halopéridol 0,5 mg intramusculaire (maximum 2 mg/24 heures).
- Ou un antipsychotique atypique à faible dose, par exemple rispéridone 0,25 mg par jour, maximum 1 mg en 24 heures.
- Revoir le traitement sur base quotidienne.



Arrêt du traitement :

- NHG 2014 recommande d'arrêter le traitement dès que le patient a passé deux bonnes nuits d'affilée ou après au maximum une semaine, tout en réduisant le dosage de moitié tous les 2 jours. Arrêtez deux jours après avoir atteint une dose de 1 mg par jour.
- SIGN 2019 recommande d'arrêter le traitement dès que la situation clinique le permet, typiquement après 1 à 2 jours.

Pour les sujets dont le délire ne se résout pas :

- NICE 2010 recommande : réévaluer les causes sous-jacentes ; le suivi et envisager une démence possible.
- NHG 2014 : malgré l'halopéridol (à dose maximale), envisager d'ajouter brièvement, et sur base des symptômes, une benzodiazépine, de préférence 0,5 à 2 mg/2 heures de lorazepam, par voie orale ou parentérale, ou du midazolam intramusculaire si une administration parentérale aiguë s'avère nécessaire.

Pour le délire dans la phase palliative, NHG 2014 recommande :

- Halopéridol, dose maximale de 20 mg/24 heures, sans limite de durée.
- Si un patient reste fort agité malgré l'administration d'halopéridol, envisager d'ajouter brièvement une benzodiazépine.
- En cas d'effet insuffisant, ou de contre-indication de l'halopéridol, consulter un généraliste/consultant en soins palliatifs.

3.1.1.1.2. Sécurité et effets indésirables des antipsychotiques lors du délire

SIGN 2019, NICE 2010 et NHG 2014 notent tous que les médicaments antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence, sinon évités pour un délire chez les patients présentant des affections comme la maladie de Parkinson ou une démence à corps de Lewy, ainsi que pour les patients avec des antécédents d'intervalle QTc allongé. L'halopéridol est contre-indiqué en association avec les médicaments qui allongent l'intervalle QTc (SIGN 2019, NICE 2010 et NHG 2014)

Aucun effet indésirable sérieux n'a été signalé dans les études de l'halopéridol et les effets indésirables globaux ont été peu ou rarement signalés (SIGN 2019).

L'halopéridol était associé à une incidence accrue d'effets indésirables extrapyramidaux et de dystonies par rapport aux SGA, bien que ce fait puisse être attribuable à la dose élevée d'halopéridol utilisée dans les études (SIGN 2019).

NICE 2010 et NHG 2014 signalent tous deux les effets significatifs des médicaments antipsychotiques sur l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux chez des patients avec un temps d'exposition médian de 3 ou 4 mois. Cependant, ils confirment que les patients recevant des antipsychotiques pour un délire recevront le médicament pendant une période beaucoup plus courte. Le risque d'accident vasculaire cérébral est inconnu.

3.1.1.1.3. Médication antipsychotique préférentielle

Il apparaît de APA 2016, NICE 2010, SIGN 2019 et NHG 2014 que l'halopéridol est le premier choix comme médication antipsychotique pour le délire.

Selon l'expérience de l'opinion d'experts, SIGN 2019 mentionne également l'utilisation de la rispéridone.



NHG 2014 discute en outre l'emploi possible de différents antipsychotiques. Cependant la prescription de substances autres que l'halopéridol (ou éventuellement de la rispéridone) pour le traitement du délire est déconseillée. Si nécessaire, la rispéridone est un médicament plus sûr pour le contrôle des symptômes à long terme.

Il n'y a pas de différence significative en matière d'effet sur les scores de délire ni sur les effets indésirables extrapyramidaux entre l'halopéridol et l'olanzapine ou la rispéridone avec des doses faibles d'halopéridol (< 3 mg/jour). Cependant, avec des doses supérieures d'halopéridol (> 4,5 mg/jour) des effets indésirables extrapyramidaux se sont produits plus souvent qu'avec l'olanzapine (NHG 2014).

NHG 2014 mentionne également que le Centre d'Expertise en matière de Pharmacothérapie pour la Personne âgée (Ephor) préfère l'halopéridol ou la rispéridone sur base d'une étude de la littérature de la valeur thérapeutique (efficacité, sécurité, expérience et facilité d'emploi) de divers antipsychotiques en cas de délire chez des personnes âgées fragiles. Ephor conclut que d'autres antipsychotiques, comme la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine, ont des considérations hautement négatives par rapport au médicament de référence halopéridol ; dès lors, ces produits ne sont guère recommandés pour l'emploi chez des personnes âgées vulnérables.

Concernant le traitement du délire chez des patients avec une démence à corps de Lewy ou la maladie de Parkinson, l'halopéridol et la rispéridone sont contre-indiqués en raison du risque élevé d'effets extrapyramidaux. C'est pourquoi le NHG 2014 considère l'utilisation de la clozapine (faible risque d'effets indésirables extrapyramidaux) chez ces patients, moyennant un contrôle leucocytaire adéquat, en raison du risque d'agranulocytose.

3.1.1.2. Que disent les études ?

3.1.1.2.1. Antipsychotiques versus non-antipsychotiques/placebo

Antipsychotics versus placebo/non-antipsychotic drugs for delirium in non-ICU patients
--

Bibliography: Burry 2018, including Agar 2016, Breitbart 1996, Hu 2004, Tahir 2010
--

La Cochrane Review de Burry 2018 a inclus 4 études dans diverses populations (par exemple des patients recevant des soins palliatifs, des patients avec le VIH) comparant les antipsychotiques avec les non-antipsychotiques/placebo pour le délire chez des patients hospitalisés non en USI. La durée d'étude variait de 3 à 10 jours. Deux études avaient 3 bras, comparant un SGA (la rispéridone ou l'olanzapine), l'halopéridol et placebo. Une étude sans groupe placebo avait 3 bras, comparant 2 FGA (l'halopéridol et le chlorhydrate de promazine - non disponible en Belgique) et une benzodiazépine (le lorazépam). Une étude a comparé un SGA (la quétiapine) et le placebo. Toutes les études faisaient appel à un médicament d'étude titré en fonction de la réponse symptomatique.

Aucune donnée n'a été mentionnée pour déterminer si les antipsychotiques modifiaient la durée du délire, la durée d'hospitalisation ou la qualité de vie liée à la santé, étant donné que les études ne mentionnaient pas ces critères de jugement. Aucun essai n'a rapporté l'emploi de contention physique.

Seule une étude (Agar 2016) a été évaluée à risque de biais faible pour l'ensemble de tous les domaines. Deux études présentaient un risque de biais incertain dans un (Tahir 2010) ou plusieurs domaines (Breitbart 1996). La dernière étude (Hu 2004) avait un risque de biais élevé dans 2 domaines (mise en aveugle et données incomplètes de critères de jugement) et un risque de biais incertain à travers 3 autres domaines.



Les guides de pratique suggèrent de ne prendre les antipsychotiques en considération qu'après l'échec de stratégies non médicamenteuses chez des patients en détresse. À peine la moitié des études ont signalé que des stratégies non médicamenteuses avaient été utilisées au cours de la période d'étude et des détails au sujet de l'intervention appliquée faisaient défaut. De même, l'appel à une médication de sauvetage pour l'agitation, comme des benzodiazépines, n'était pas mentionné de façon cohérente. L'emploi de contention physique n'était mentionné dans aucune étude. L'emploi de contention chimique ou physique comme traitement de sauvetage comporte un risque d'introduction de biais. Ces problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Divers outils et différentes définitions et seuils ont été utilisés pour les critères de jugement, la sévérité et la résolution du délire, et les critères de jugement ont été évalués à divers moments.

Il n'y avait **pas de différence** entre antipsychotiques et non-antipsychotiques/placebo pour le traitement de la **sévérité du délire** chez des patients non en USI.

(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Notons que la définition du délire a varié d'une étude à l'autre.

Il n'y avait **pas de différence** entre antipsychotiques et non-antipsychotiques/placebo pour le traitement de la **résolution du délire** chez des patients non en USI.

(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

La mortalité a été mesurée au troisième jour de l'étude (Agar 2016), dans la semaine après la fin de l'étude, Breitbart 1996, et au jour 30 (Tahir 2010).

Il n'y avait **pas de différence** entre antipsychotiques et non-antipsychotiques/placebo pour la **mortalité** chez des patients non en USI traités pour un délire.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre antipsychotiques et non-antipsychotiques/placebo pour les symptômes **extrapyramidaux** chez des patients non en USI traités pour un délire.

(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

3.1.1.2.2. SGA versus FGA

FGA versus SGA for delirium in non-ICU patients

Bibliography: Burry 2018,
including Agar 2016, Grover 2011, Grover 2016, Han 2004, Hu 2004, Lin 2008, Maneeton 2013

La Cochrane Review de Burry 2018 a inclus un total de 7 études dans diverses populations (par exemple des patients recevant des soins palliatifs, des patients plus âgés) comparant les FGA aux SGA pour le délire chez des patients hospitalisés non en USI. La durée d'étude variait de 3 à 7 jours. Les SGA étudiés comportaient la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine. L'halopéridol était étudié comme FGA dans chaque étude incluse. Toutes les études faisaient appel à un médicament d'étude titré en fonction de la réponse symptomatique.

Aucune étude incluse n'a évalué la durée du délire, l'usage de contention physique, la durée d'hospitalisation, la qualité de vie liée à la santé.



Six études ont été évaluées avec un risque de biais élevé pour des données de critères de jugement incomplètes. Une étude (Hu 2004) avait un risque de biais élevé supplémentaire pour la mise en aveugle. À l'exception d'une étude (Agar 2016), toutes les autres études avaient un risque de biais incertain dans un ou plusieurs domaines.

Les guides de pratique suggèrent de ne prendre les antipsychotiques en considération qu'après l'échec de stratégies non médicamenteuses chez des patients en détresse. Comme indiqué par Burry 2018, à peine la moitié des études ont signalé que des stratégies non médicamenteuses avaient été utilisées au cours de la période d'étude et des détails au sujet de l'intervention appliquée faisaient défaut. De même, l'appel à une médication de sauvetage pour l'agitation, comme des benzodiazépines, n'était pas mentionné de façon cohérente. L'emploi de contention physique n'était mentionné dans aucune étude. L'emploi de contention chimique ou physique comme traitement de sauvetage comporte un risque d'introduction de biais. Ces problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Divers outils et différentes définitions et seuils ont été utilisés pour les critères de jugement, la sévérité et la résolution du délire, et les critères de jugement ont été évalués à divers moments.

Il n'y avait **pas de différence** entre SGA et l'halopéridol pour le traitement de la **sévérité du délire** chez des patients non en USI. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Notons que la définition du délire a varié d'une étude à l'autre.

Il n'y avait **pas de différence** entre SGA et l'halopéridol pour le traitement de la **résolution du délire** chez des patients non en USI. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

La mortalité a été mesurée au troisième jour de l'étude (Agar 2016) et dans la semaine après l'enrôlement dans l'étude (Grover 2011, Grover 2016, Maneeton 2013).

Il n'y avait **pas de différence** entre SGA et l'halopéridol pour la **mortalité** des patients non en USI, traités pour un délire. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Il n'y avait **pas de différence** entre SGA et l'halopéridol pour les **symptômes extrapyramidaux** des patients non en USI traités pour un délire. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

3.1.1.2.3. SGA versus SGA

La revue AHRQ 2019 de Neufeld 2019 a recherché des RCT comparant SGA aux SGA chez des patients avec un délire. Les auteurs ont trouvé 3 RCT (Grover D 2011, Kim SW 2010, Lee KU 2005) comparant SGA aux SGA et qui ne pouvaient être sommées. Une étude (Kim 2010) a comparé l'amisulpride à la quétiapine. Le CBIP considère l'amisulpride comme un FGA. Aucune de ces 3 études n'a rencontré les critères d'inclusion du groupe bibliographique pour le type d'étude ou la taille de l'échantillon.

GRADE : Preuves insuffisantes



3.1.2. Avis de l'expert (De Fruyt 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

La revue de la littérature rapporte des données sur les FGA (halopéridol) et les SGA (aripiprazole, asénapine, cariprazine, clozapine, olanzapine, palipéridone, quétiapine, rispéridone et sertindole). Le dropéridol et la clotiapine sont absents de cette liste : Deux antipsychotiques utilisés fréquemment en Belgique comme intervention médicamenteuse en cas d'agitation (Bervoets 2015).

En ce qui concerne le syndrome confusionnel en particulier, il existe une grande tension entre la quasi-absence de preuves scientifiques de l'efficacité et la pratique clinique. Les guides de pratique ou les normes relatives à l'utilisation des antipsychotiques sont principalement fondées sur l'avis d'experts, faisant l'objet ou non d'un consensus méthodologique (SIGN 2019, NICE 2010, Eizenga 2014). Il est recommandé de l'adopter et de l'adapter au contexte belge.

Une bonne connaissance (des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques) peut aider à déterminer le choix entre différents antipsychotiques. Cette connaissance guide l'évaluation des effets (secondaires) et l'ajustement du traitement.

Le contexte doit être pris en compte : par exemple, la disponibilité ou non d'interventions non médicamenteuses, la nature de l'environnement de soins. L'effet escompté du traitement et le risque d'éventuels effets indésirables diffèrent, par exemple, entre le contexte du service des urgences, de l'unité de soins intensifs, des autres services de l'hôpital général, du centre de soins résidentiels, de l'unité de soins palliatifs, du domicile.

L'accent particulier mis sur une population moins vulnérable (pas de patients souffrant de fragilité psychiatrique grave, pas de patients gravement malades) et les preuves scientifiques limitées de l'efficacité du médicament impliquent également que l'on accorde plus de poids aux effets indésirables et à l'utilisation d'alternatives. Cependant, le rapportage des effets indésirables dans les études cliniques est souvent inexact. Étant donné le peu de preuves scientifiques, le choix du patient (et son contexte) doit également être pris en compte dans le processus de décision (De Fruyt 2004).

Les conclusions et les recommandations qui en découlent, issues de cette étude de la littérature (et de la réunion de consensus), ne peuvent être considérées séparément des politiques et des guides de pratique plus générales concernant l'évaluation et le traitement du syndrome confusionnel et de l'agitation.

Il existe peu ou pas de preuves de l'efficacité des antipsychotiques dans la prise en charge du syndrome confusionnel.

3.1.3. Conclusion du jury

Le jury se réfère d'abord aux remarques générales sur l'utilisation off-label des antipsychotiques. 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 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 dropréridol 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.

3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Étant donné que la question n'a pas été posée au groupe bibliographique, l'étude de la littérature ne contient aucune donnée utile.

3.2.2. Avis de l'expert (De Fruyt 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

Contrairement au syndrome confusionnel, il existe des preuves scientifiques considérables pour l'utilisation d'antipsychotiques dans l'agitation (Bak 2019). Les antipsychotiques sont un traitement de premier choix pour l'agitation sévère et l'échec d'autres interventions.

L'expert réitère verbalement les remarques formulées sur la question du syndrome confusionnel, sachant que dans le contexte d'un trouble psychiatrique, les antipsychotiques ont leur place, mais xx en dehors de ces diagnostics psychiatriques, les benzodiazépines (plutôt) devraient être considérées en raison des effets indésirables plus limités et compte tenu de la meilleure expérience subjective du patient.

3.2.3. Conclusion du jury

Le jury se réfère d'abord aux remarques générales sur l'utilisation off-label des antipsychotiques. Voir [i.6. 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.

3.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Sécurité et effets indésirables des antipsychotiques lors du délire

SIGN 2019, NICE 2010 et NHG 2014 notent tous que les médicaments antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence, sinon évités pour un délire chez les patients présentant des affections comme la maladie de Parkinson ou une démence à corps de Lewy, ainsi que pour les patients avec des antécédents d'intervalle QTc allongé. L'halopéridol est contre-indiqué en association avec les médicaments qui allongent l'intervalle QTc (SIGN 2019, NICE 2010 et NHG 2014)

Aucun effet indésirable sérieux n'a été signalé dans les études de l'halopéridol et les effets indésirables globaux ont été peu ou rarement signalés (SIGN 2019).

L'halopéridol était associé à une incidence accrue d'effets indésirables extrapyramidaux et de dystonies par rapport aux SGA, bien que ce fait puisse être attribuable à la dose élevée d'halopéridol utilisée dans les études (SIGN 2019).

NICE 2010 et NHG 2014 signalent tous deux les effets significatifs des médicaments antipsychotiques sur l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux chez des patients avec un temps d'exposition médian de 3 ou 4 mois. Cependant, ils confirment que les patients recevant des antipsychotiques pour un délire recevront le médicament pendant une période beaucoup plus courte. Le risque d'accident vasculaire cérébral est inconnu.

3.3.1.2. Que disent les études ?

3.3.1.2.1. Antipsychotiques versus non-antipsychotiques/placebo

Antipsychotics versus placebo/non-antipsychotic drugs for delirium in non-ICU patients

Bibliography: Burry 2018, including Agar 2016, Breitbart 1996, Hu 2004, Tahir 2010
--



La Cochrane Review de Burry 2018 a inclus 4 études dans diverses populations (par exemple des patients recevant des soins palliatifs, des patients avec le VIH) comparant les antipsychotiques avec les non-antipsychotiques/placebo pour le délire chez des patients hospitalisés non en USI. La durée d'étude variait de 3 à 10 jours. Deux études avaient 3 bras, comparant un SGA (la rispéridone ou l'olanzapine), l'halopéridol et placebo. Une étude sans groupe placebo avait 3 bras, comparant 2 FGA (l'halopéridol et le chlorhydrate de promazine - non disponible en Belgique) et une benzodiazépine (le lorazépam). Une étude a comparé un SGA (la quétiapine) et le placebo. Toutes les études faisaient appel à un médicament d'étude titré en fonction de la réponse symptomatique.

Aucune donnée n'a été mentionnée pour déterminer si les antipsychotiques modifiaient la durée du délire, la durée d'hospitalisation ou la qualité de vie liée à la santé, étant donné que les études ne mentionnaient pas ces critères de jugement. Aucun essai n'a rapporté l'emploi de contention physique.

Seule une étude (Agar 2016) a été évaluée à risque de biais faible pour l'ensemble de tous les domaines. Deux études présentaient un risque de biais incertain dans un (Tahir 2010) ou plusieurs domaines (Breitbart 1996). La dernière étude (Hu 2004) avait un risque de biais élevé dans 2 domaines (mise en aveugle et données incomplètes de critères de jugement) et un risque de biais incertain à travers 3 autres domaines.

Les guides de pratique suggèrent de ne prendre les antipsychotiques en considération qu'après l'échec de stratégies non médicamenteuses chez des patients en détresse. À peine la moitié des études ont signalé que des stratégies non médicamenteuses avaient été utilisées au cours de la période d'étude et des détails au sujet de l'intervention appliquée faisaient défaut. De même, l'appel à une médication de sauvetage pour l'agitation, comme des benzodiazépines, n'était pas mentionné de façon cohérente. L'emploi de contention physique n'était mentionné dans aucune étude. L'emploi de contention chimique ou physique comme traitement de sauvetage comporte un risque d'introduction de biais. Ces problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Divers outils et différentes définitions et seuils ont été utilisés pour les critères de jugement, la sévérité et la résolution du délire, et les critères de jugement ont été évalués à divers moments.

Il n'y avait **pas de différence** entre antipsychotiques et non-antipsychotiques/placebo pour le traitement de la **sévérité du délire** chez des patients non en USI.

(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Notons que la définition du délire a varié d'une étude à l'autre.

Il n'y avait **pas de différence** entre antipsychotiques et non-antipsychotiques/placebo pour le traitement de la **résolution du délire** chez des patients non en USI.

(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

La mortalité a été mesurée au troisième jour de l'étude (Agar 2016), dans la semaine après la fin de l'étude, Breitbart 1996, et au jour 30 (Tahir 2010).

Il n'y avait **pas de différence** entre antipsychotiques et non-antipsychotiques/placebo pour la **mortalité** chez des patients non en USI traités pour un délire.

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre antipsychotiques et non-antipsychotiques/placebo pour les symptômes **extrapyramidaux** chez des patients non en USI traités pour un délire.

(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



3.3.1.2.2. SGA versus FGA

FGA versus SGA for delirium in non-ICU patients

Bibliography: Burry 2018, including Agar 2016, Grover 2011, Grover 2016, Han 2004, Hu 2004, Lin 2008, Maneeton 2013

La Cochrane Review de Burry 2018 a inclus un total de 7 études dans diverses populations (par exemple des patients recevant des soins palliatifs, des patients plus âgés) comparant les FGA aux SGA pour le délire chez des patients hospitalisés non en USI. La durée d'étude variait de 3 à 7 jours. Les SGA étudiés comportaient la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine. L'halopéridol était étudié comme FGA dans chaque étude incluse. Toutes les études faisaient appel à un médicament d'étude titré en fonction de la réponse symptomatique.

Aucune étude incluse n'a évalué la durée du délire, l'usage de contention physique, la durée d'hospitalisation, la qualité de vie liée à la santé.

Six études ont été évaluées avec un risque de biais élevé pour des données de critères de jugement incomplètes. Une étude (Hu 2004) avait un risque de biais élevé supplémentaire pour la mise en aveugle. À l'exception d'une étude (Agar 2016), toutes les autres études avaient un risque de biais incertain dans un ou plusieurs domaines.

Les guides de pratique suggèrent de ne prendre les antipsychotiques en considération qu'après l'échec de stratégies non médicamenteuses chez des patients en détresse. Comme indiqué par Burry 2018, à peine la moitié des études ont signalé que des stratégies non médicamenteuses avaient été utilisées au cours de la période d'étude et des détails au sujet de l'intervention appliquée faisaient défaut. De même, l'appel à une médication de sauvetage pour l'agitation, comme des benzodiazépines, n'était pas mentionné de façon cohérente. L'emploi de contention physique n'était mentionné dans aucune étude. L'emploi de contention chimique ou physique comme traitement de sauvetage comporte un risque d'introduction de biais. Ces problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Divers outils et différentes définitions et seuils ont été utilisés pour les critères de jugement, la sévérité et la résolution du délire, et les critères de jugement ont été évalués à divers moments.

Il n'y avait **pas de différence** entre SGA et l'halopéridol pour le traitement de la **sévérité du délire** chez des patients non en USI. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Notons que la définition du délire a varié d'une étude à l'autre.

Il n'y avait **pas de différence** entre SGA et l'halopéridol pour le traitement de la **résolution du délire** chez des patients non en USI. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

La mortalité a été mesurée au troisième jour de l'étude (Agar 2016) et dans la semaine après l'enrôlement dans l'étude (Grover 2011, Grover 2016, Maneeton 2013).

Il n'y avait **pas de différence** entre SGA et l'halopéridol pour la **mortalité** des patients non en USI, traités pour un délire. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)



Il n'y avait **pas de différence** entre SGA et l'halopéridol pour les **symptômes extrapyramidaux** des patients non en USI traités pour un délire. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

3.3.1.2.3. SGA versus SGA

La revue AHRQ 2019 de Neufeld 2019 a recherché des RCT comparant SGA aux SGA chez des patients avec un délire. Les auteurs ont trouvé 3 RCT (Grover D 2011, Kim 2010, Lee 2005) comparant SGA aux SGA et qui ne pouvaient être sommées. Une étude (Kim 2010) a comparé l'amisulpride à la quétiapine. Le CBIP considère l'amisulpride comme un FGA. Aucune de ces 3 études n'a rencontré les critères d'inclusion du groupe bibliographique pour le type d'étude ou la taille de l'échantillon.

GRADE : Preuves insuffisantes

3.3.2. Avis de l'expert

Seuls les effets indésirables aigus sont abordés ici.

3.3.2.1. Constant (Constant 2022) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

La dystonie aiguë avec spasmes de la musculature striée, parfois douloureux, est en général une urgence. En particulier, le spasme de la musculature laryngée peut mener à une détresse respiratoire. Son traitement consistera en la diminution de la posologie de l'antipsychotique ou l'ajout d'un correcteur anticholinergique.

L'akathisie est ressentie comme une agitation physique, une incapacité de rester tranquille ou assis. L'akathisie se manifeste par une impatience des jambes, des mouvements constants des pieds, des balancements, des piétinements, ou encore des changements de position répétés. C'est une expérience pénible, généralement accompagnée d'une angoisse. Les formes légères sont souvent confondues avec une anxiété et les formes sévères avec l'agitation liée à la psychose elle-même. La distinction entre agitation et akathisie est cruciale, car si l'agitation vraie peut nécessiter une augmentation de la posologie de l'antipsychotique, l'akathisie doit, au contraire, entraîner une réduction de la dose. Un autre diagnostic différentiel est le syndrome des jambes sans repos. Il peut survenir le soir au coucher le plus souvent, et induit une insomnie. Les médicaments antidopaminergiques peuvent favoriser l'apparition d'un syndrome des jambes sans repos et d'un syndrome des mouvements périodiques des membres. Le traitement de l'akathisie consistera en la réduction de la dose de l'antipsychotique et éventuellement l'ajout d'une benzodiazépine ou bétabloquant.

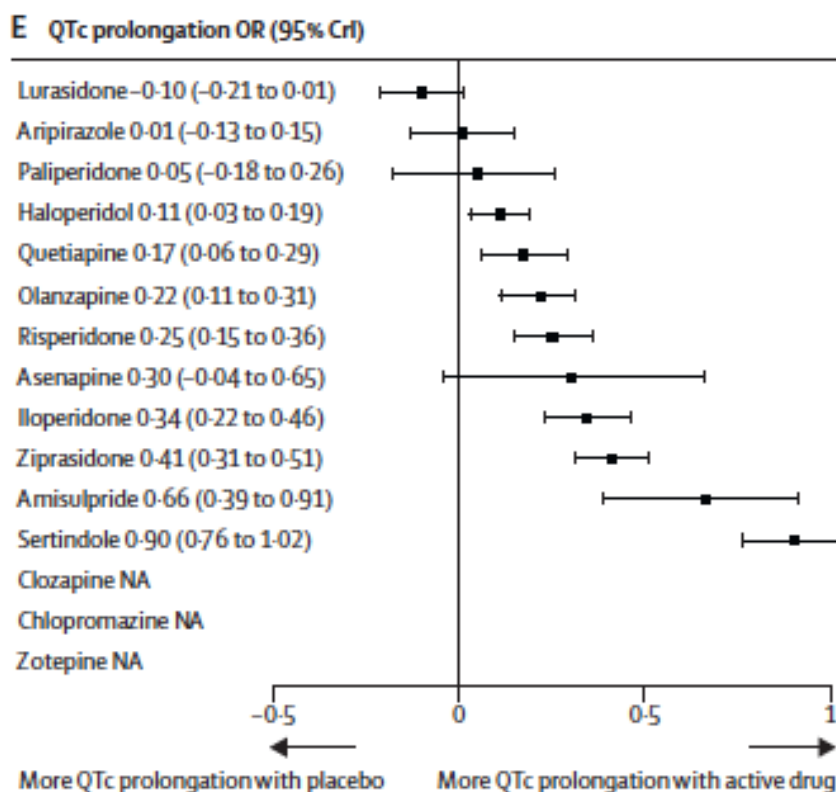
Le syndrome neuroleptique malin est un effet indésirable rare, potentiellement mortel. Il se présente sous forme d'une rigidité musculaire généralisée, d'une instabilité du système nerveux autonome (pâleur, pouls et tension artérielle labiles, irrégularités respiratoires, hyperthermie), d'une leucocytose et d'une augmentation parfois massive de la créatine-kinase (CK). Le diagnostic différentiel (catatonie, encéphalite, etc.) peut être difficile. Un syndrome neuroleptique malin a été décrit avec tous les antipsychotiques. La réduction de la mortalité du syndrome neuroleptique malin au fur et à mesure du temps est le résultat d'une reconnaissance plus rapide du syndrome et d'une prise en charge plus rapide aux soins intensifs (Pileggi 2016). Le début du syndrome malin après l'introduction de l'antipsychotique est le suivant : 16% des cas se développent dans les 24 heures, 66% dans la première semaine et tous les cas surviennent dans les 30 jours après l'introduction de l'antipsychotique (Caroff



1988). Quant au temps moyen de résolution après arrêt de l'antipsychotique, il est d'une semaine dans 63% des cas et d'un mois maximum dans presque tous les cas.

La prise pondérale sous antipsychotiques n'est pas uniquement en fonction d'antagonisme 5-HT_{2C} et H₁ et implique aussi des systèmes périphériques. Ses conséquences métaboliques peuvent représenter des effets indésirables sévères. On la rencontre surtout avec la clozapine, l'olanzapine et la lévomépromazine. L'halopéridol, la lurasidone (selon quelques études) et l'aripiprazole font prendre peu de poids. Tous les antipsychotiques peuvent prolonger l'intervalle QTc. Dans le groupe des molécules le faisant plus fréquemment figurent la lévomépromazine, le sertindole et l'halopéridol. L'aripiprazole pourrait raccourcir l'intervalle QTc. Une leucopénie et une agranulocytose peuvent survenir avec la clozapine, plus rarement avec les autres antipsychotiques typiques et atypiques.

Figure 8. Comparaison de la prolongation de l'intervalle QTc entre antipsychotiques (d'après Leucht 2013)



3.3.2.2. De Fruyt (De Fruyt 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

Les effets indésirables peuvent être prédits à partir du profil pharmacodynamique des différents antipsychotiques : par exemple, hypotension, anomalies ECG, arythmies, symptômes extrapyramidaux, sédation.

En général, les antipsychotiques doivent être prescrits avec prudence ou pas du tout chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, de démence à corps de Lewy et/ou d'un intervalle QTc prolongé. Lorsqu'ils sont utilisés à faible dose et pendant une courte période, peu d'effets indésirables sont signalés.



3.3.3. Conclusion du jury

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.

3.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Étant donné que la question n'a pas été posée aux chercheurs de la littérature, l'étude de la littérature ne contient aucune donnée utile.

3.4.2. Avis de l'expert (De Fruyt 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

Les effets indésirables peuvent être prédits à partir du profil pharmacodynamique des différents antipsychotiques : par exemple, hypotension, anomalies ECG, arythmies, symptômes extrapyramidaux, sédation.

La prévalence des effets indésirables dans les études cliniques est très variable et est déterminée par des facteurs tels que les doses utilisées, l'association avec d'autres médicaments sédatifs et les méthodes d'estimation.

Les symptômes extrapyramidaux sont principalement rapportés avec l'halopéridol en monothérapie.

3.4.3. Conclusion du jury

Cf. supra (3.3.3.), 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 ?

3.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.5.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Médication antipsychotique préférentielle

Il apparaît de APA 2016, NICE 2010, SIGN 2019 et NHG 2014 que l'halopéridol est le premier choix comme médication antipsychotique pour le délire.

Selon l'expérience de l'opinion d'experts, SIGN 2019 mentionne également l'utilisation de la rispéridone.

NHG 2014 discute en outre l'emploi possible de différents antipsychotiques. Cependant la prescription de substances autres que l'halopéridol (ou éventuellement de la rispéridone) pour le traitement du délire est déconseillée. Si nécessaire, la rispéridone est un médicament plus sûr pour le contrôle des symptômes à long terme.

Il n'y a pas de différence significative en matière d'effet sur les scores de délire ni sur les effets indésirables extrapyramidaux entre l'halopéridol et l'olanzapine ou la rispéridone avec des doses faibles d'halopéridol (< 3 mg/jour). Cependant, avec des doses supérieures d'halopéridol (> 4,5 mg/jour) des effets indésirables extrapyramidaux se sont produits plus souvent qu'avec l'olanzapine (NHG 2014).

NHG 2014 mentionne également que le Centre d'Expertise en matière de Pharmacothérapie pour la Personne âgée (Ephor) préfère l'halopéridol ou la rispéridone sur base d'une étude de la littérature de la valeur thérapeutique (efficacité, sécurité, expérience et facilité d'emploi) de divers antipsychotiques en cas de délire chez des personnes âgées fragiles. Ephor conclut que d'autres antipsychotiques, comme la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine, ont des considérations hautement négatives par rapport au médicament de référence halopéridol ; dès lors, ces produits ne sont guère recommandés pour l'emploi chez des personnes âgées vulnérables.

Concernant le traitement du délire chez des patients avec une démence à corps de Lewy ou la maladie de Parkinson, l'halopéridol et la rispéridone sont contre-indiqués en raison du risque élevé d'effets extrapyramidaux. C'est pourquoi le NHG 2014 considère l'utilisation de la clozapine (faible risque d'effets indésirables extrapyramidaux) chez ces patients, moyennant un contrôle leucocytaire adéquat, en raison du risque d'agranulocytose.



3.5.1.2. Que disent les études ?

Le jury renvoie pour ce faire au point [3.1.1.2.](#)

3.5.2. Avis de l'expert (De Fruyt 2022) (*traduction* : *texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

Halopéridol (à faible dose et durant une courte période) constitue le premier choix. Alternative possible : 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 (FMS 2019).

3.5.3. Conclusion du jury

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 (FMS 2019).

(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 ?

3.6.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Étant donné que la question n'a pas été posée au groupe bibliographique, l'étude de la littérature ne contient aucune donnée utile.

3.6.2. Avis de l'expert (De Fruyt 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

L'olanzapine, l'halopéridol plus prométhazine ou le dropéridol sont les plus efficaces et les plus sûrs.

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.

3.6.3. Conclusion du jury

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)



Partie 4. Insomnie

Questions pour le jury :

1. Efficacité :
 - a. Quelle est la place des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'insomnie ?
 - b. Quelle est la place des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'insomnie ?
 - c. Recommandations sur la durée du traitement de l'insomnie ?
 - d. Recommandations sur la déprescription dans le cadre du traitement de l'insomnie ?
2. Sécurité :
 - a. Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques typiques dans le traitement de l'insomnie ?
 - b. Quels sont les effets indésirables des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'insomnie ?
3. Quelle est la place des antipsychotiques par rapport aux autres classes thérapeutiques dans le traitement médicamenteux de l'insomnie ?
4. En ce qui concerne les antipsychotiques, y a-t-il un traitement préférentiel (produit, voie d'administration) pour le traitement médicamenteux de l'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 ?

Les guides de pratique et la décision du jury ne font pas de distinction entre les antipsychotiques typiques et atypiques. Par conséquent, le jury formule une seule réponse (et une seule décision) à ces deux questions et ne présente les 'études' et 'l'avis de l'expert' que sous forme fractionnée.

4.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Antipsychotiques pour l'insomnie.

Canada 2018 : les preuves à l'appui de l'efficacité des antipsychotiques atypiques pour l'insomnie sont insuffisantes et de faible qualité. Aucune recommandation n'a été formulée dans ce guide de pratique.

EUR 2017 ne recommande pas les antipsychotiques pour le traitement de l'insomnie en raison du manque de preuves de leur efficacité et compte tenu de leurs effets indésirables.

WOREL 2018 estime qu'il n'y a pas de place pour les antipsychotiques, comme la quétiapine, dans l'indication d'insomnie en raison des effets indésirables potentiellement graves.

USA 2016 : aucune information n'a été retrouvée concernant les antipsychotiques, malgré le fait que les auteurs affirment avoir voulu étudier leur emploi off-label dans l'insomnie.

4.1.1.2. Que disent les études ?

4.1.1.2.1. Antipsychotiques typiques

4.1.1.2.1.1. Halopéridol versus placebo/comparateur actif

La revue de Schroeck 2016, focalisée sur une population plus âgée, n'a discuté aucune étude comparant l'halopéridol ou tout autre FGA au placebo/comparateur actif pour l'insomnie. (Schroeck 2016)

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé d'autres RCT comparant l'halopéridol au placebo/comparateur actif pour l'insomnie.

GRADE : Preuves insuffisantes



4.1.1.2.2. Antipsychotiques atypiques

4.1.1.2.2.1. SGA versus placebo/comparateur actif pour l'insomnie

Olanzapine versus placebo/comparateur actif

La synthèse méthodique de Thompson 2016 n'a pas trouvé d'études comparant l'olanzapine au placebo/comparateur actif pour l'insomnie. (Thompson 2016)

GRADE : Preuves insuffisantes

Quétiapine versus placebo/comparateur actif

La synthèse méthodique de Thompson 2016 a trouvé une RCT en double aveugle comparant la quétiapine au placebo pour 2 semaines. Cette étude (n = 16) ne correspondait pas à notre critère d'inclusion pour la taille de l'échantillon (n > 40 pour chaque bras). (Tassniyom 2010)

GRADE : Preuves insuffisantes

Risperidone versus placebo/comparateur actif

La synthèse méthodique de Thompson 2016 n'a pas trouvé d'études comparant la rispéridone au placebo/comparateur actif pour l'insomnie. (Thompson 2016)

GRADE : Preuves insuffisantes

4.1.2. Avis de l'expert (Van Gastel 2022) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

4.1.2.1. Antipsychotiques typiques

Dans le texte de l'expert, le jury trouvera les informations suivantes concernant l'utilisation d'antipsychotiques typiques dans l'insomnie.

Parfois, des médicaments off-label, dont certains antidépresseurs, antihistaminiques, anticonvulsivants et antipsychotiques, sont prescrits pour le traitement de l'insomnie chronique. Les raisons pour lesquelles on utilise des médicaments off-label plutôt que des somnifères enregistrés peuvent être les suivantes : le fait d'éviter l'utilisation d'hypnotiques 'classiques' en raison des problèmes d'accoutumance/dépendance et d'effets indésirables; l'absence de médicaments approuvés pour le traitement à long terme de l'insomnie chronique (la durée de traitement recommandée avec les hypnotiques est de quelques semaines alors que l'insomnie chronique tend à durer des mois/années) ; l'avantage d'utiliser un seul médicament aux propriétés sédatives qui traite simultanément la maladie psychiatrique ou médicale et l'insomnie comorbide. Plusieurs de ces médicaments off-label présentent également une augmentation du sommeil profond (slow wave sleep (SWS)), une caractéristique qui n'est pas présente avec les hypnotiques classiques. Une augmentation du SWS est associée à une augmentation probable de l'effet réparateur du sommeil.

Les antipsychotiques exercent leurs effets par le biais de différents systèmes de neurotransmetteurs. Leurs effets sur la fonction veille-sommeil sont liés à la liaison aux récepteurs histaminergiques (H), acétylcholinergiques (Ach), sérotoninergiques (5-HT), noradrénergiques (NA) et dopaminergiques (DA), entre autres (Krystal 2010). Ces effets peuvent être la promotion du sommeil, la promotion de l'état d'éveil ou la modification de la quantité ou du moment des stades de sommeil pendant la nuit. Des effets indésirables peuvent également survenir, par exemple sous forme de jambes sans repos (RLS), de mouvements périodiques des jambes (PLM) ou de parasomnies qui peuvent perturber le sommeil. Le tableau 8 présente de façon schématique les effets des récepteurs des antipsychotiques qui jouent un rôle dans la fonction veille-sommeil.

**Tableau 8.** Mécanismes pharmacologiques des antipsychotiques : effets sur la fonction veille/sommeil (Krystal 2010)

Mécanisme	Favorisant le sommeil	Favorisant la veille	Suppression sommeil paradoxal	Augmentation SWS	Augmentation RLS/PLM
Antagoniste H1	✓				
Antagoniste Ach	✓		✓		
Antagoniste 5HT2	✓			✓	
Antagoniste NA- α 1	✓				
Antagoniste NA- α 2		✓			
Antagoniste D1/D2	✓				✓
Antagoniste 5HT1A		✓	✓		

Outre les mécanismes d'action via les récepteurs, les effets des antipsychotiques sur le sommeil et la veille dépendent également du moment de l'administration, de la dose et d'aspects pharmacocinétiques tels que le Tmax, la demi-vie du médicament et les métabolites formés. Les effets des antipsychotiques sur le sommeil peuvent être soit thérapeutiques, soit préjudiciables, par exemple, un sédatif administré au coucher peut avoir un effet positif sur les problèmes de sommeil ; cependant, s'il est administré le matin et/ou en raison du dosage et/ou des métabolites et/ou de la ou des longues demi-vies, l'effet positif favorisant le sommeil associé à ce médicament peut être un problème pendant la journée. Le Tmax, le temps moyen nécessaire au médicament pour atteindre sa concentration plasmatique maximale, détermine également l'effet sur la durée du sommeil après la prise du médicament (Krystal 2010). L'augmentation de la dose accroît généralement la probabilité que l'effet clinique d'un médicament et sa durée augmentent. Cependant, le dosage peut également influencer l'ampleur des effets relatifs des récepteurs, par exemple, à faible dose (25 mg), la quétiapine agit principalement comme un antagoniste des récepteurs H1 ; à des doses modérées (50-200 mg), on observe un antagonisme croissant des récepteurs de la sérotonine ; à des doses plus élevées (300 mg et plus), on observe un effet antagoniste croissant sur les récepteurs de la dopamine. La norquétiapine, le principal métabolite de la quétiapine, agit comme un agoniste partiel du 5HT-1A et un inhibiteur de la recapture noradrénergique, qui est associé à un effet antidépresseur et à un effet plus tôt favorisant l'éveil.

Les effets sédatifs sont associés à la fois aux antipsychotiques typiques (FGA) et aux antipsychotiques atypiques (SGA), mais le degré de sédation induit par ces produits pharmaceutiques varie. Dans les FGA, en particulier les antipsychotiques de faible puissance sont considérés comme potentiellement positifs pour le sommeil en raison de leurs fortes propriétés sédatives. Parmi les SGA, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et la clozapine en particulier sont positionnées comme potentiellement bénéfiques pour le sommeil en raison de leurs effets récepteurs (Krystal 2010).

À notre connaissance, il n'existe aucune étude évaluant l'effet des antipsychotiques typiques (FGA) sur l'insomnie chronique (sans comorbidité).

Parmi les guides de pratique, seul le guide de pratique EUR 2017 mentionne l'utilisation de FGA : un tableau récapitulatif des produits pharmaceutiques utilisés en Europe pour le traitement de l'insomnie chronique indique les antipsychotiques suivants : chlorprothixène, lévomépromazine, melperone, olanzapine, pipamperone, prothipendyl et quétiapine. Le texte du guide de pratique ne traite pas de ces produits pharmaceutiques spécifiques. La FGA de clotiapine disponible en Belgique est parfois utilisée pour le traitement off-label des troubles du sommeil n'est pas incluse dans ce tableau récapitulatif. EUR 2017 mentionne l'absence de méta-analyses en ce qui concerne l'efficacité des antipsychotiques dans l'insomnie. Il est fait référence aux études systématiques liées (Monti 2004, Cohrs 2008, Monti 2017, Thompson 2016, Anderson 2014). Monti & Monti (Monti 2004) concluent dans leur revue de petites études polysomnographiques chez des sujets sains et des patients



schizophrènes que l'halopéridol, le thiothixène et le flupentixol favorisent l'endormissement et le maintien du sommeil chez les patients schizophrènes. De faibles doses de cette FGA très puissante n'ont produit aucun effet détectable sur le sommeil chez des sujets sains ; cependant, lors du traitement à long terme de patients schizophrènes avec des doses plus élevées, une amélioration du sommeil a été observée avec une augmentation du temps de sommeil total (TST) et de l'efficacité du sommeil (ES), et de façon variable une diminution de la latence du sommeil (LS) et une augmentation de la latence du sommeil paradoxal (Rapid Eye Movement - REM). Cohrs et al. (Cohrs 2008) concluent dans leur revue, également basée sur de petites études avec examen polysomnographique, que les FGA de faible puissance ont des effets positifs sur le sommeil avec une augmentation du TST et du SE, et de manière variable une augmentation de la quantité de sommeil profond, à la fois chez les individus sains et les patients schizophrènes. Les FGA très puissants n'améliorent le sommeil des patients schizophrènes que lorsqu'ils sont utilisés à des doses plus élevées pendant de plus longues périodes.

J'ai récemment effectué une recherche sur PubMed en utilisant les termes 'sommeil/insomnie' et le FGA à faible puissance encore disponible en Belgique : la lévomépromazine (Nozinan®), le prothipendyl (Dominal®), la clotiapine (Etumine®) et la pipampérone (Dipiperon®) ont donné peu de résultats. Dans une RCT (Ansoms et al., 1977), des patients (n = 40) souffrant de dépression ont montré une plus grande amélioration des symptômes du sommeil avec un traitement adjuvant par pipampérone. Une étude prospective avec la lévomépromazine (Aukst-Margetic et al., 2004) a montré une amélioration du sommeil et des cauchemars chez des patients souffrant de TSPT (n = 21). Dans une petite étude comparative (n = 6) examinant les effets de l'utilisation de zopiclone, de flunitrazépam, de triazolam et de lévomépromazine 5 mg sur un décalage de la période de sommeil, la lévomépromazine 5 mg a également montré un effet bénéfique sur le sommeil (Osamu Kanno et al., 1977). Il convient de noter que les comprimés Nozinan® régulièrement disponibles contiennent une dose beaucoup plus élevée, à savoir 25 ou 100 mg de lévomépromazine. Une étude observationnelle (Grau-Lopez et al., 2017) incluant la clotiapine utilisée pour traiter l'insomnie dans le cadre d'un sevrage de toxicomanie a également constaté des effets positifs sur le sommeil.

En résumé, la littérature sur les effets des FGA sur le sommeil est très limitée et les effets (positifs) sur le sommeil sont souvent mentionnés en présence de problèmes psychiatriques.

4.1.2.2. Antipsychotiques atypiques

Dans le texte de l'expert, le jury trouvera les informations suivantes concernant l'utilisation d'antipsychotiques atypiques dans l'insomnie.

Dans l'étude mentionnée précédemment, Cohrs et al. (Cohrs 2008) concluent également que les données disponibles sur les antipsychotiques atypiques (SGA) clozapine, olanzapine, rispéridone et palipéridone montrent un effet relativement cohérent sur les paramètres du sommeil chez les patients schizophrènes et les sujets sains : une augmentation du TST et de l'ES, et une diminution du temps de réveil pendant la nuit (wake after sleep onset (WASO)). La clozapine et l'olanzapine ont également un effet positif sur le SWS. Monti et al. (Monti 2017) concluent que les études polysomnographiques montrent que la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine augmentent le TST et/ou l'ES chez les sujets sains, l'olanzapine semblant par ailleurs augmenter le SWS. Chez les patients schizophrènes, on a constaté que l'administration de clozapine, d'olanzapine et de palipéridone améliorait la LS et augmentait le TST et l'ES. Avec l'olanzapine et la palipéridone, on a également constaté une augmentation du SWS et du sommeil paradoxal. En revanche, la quétiapine a semblé provoquer des troubles du sommeil supplémentaires chez les patients schizophrènes, avec une augmentation de la LS, du WASO et de la latence du sommeil paradoxal et une diminution du SWS et du sommeil paradoxal. Aucun effet cohérent sur les variables du sommeil n'a été observé avec le traitement par la rispéridone. Monti et al. concluent que les preuves soutiennent la conclusion que les SGA incluant la clozapine, l'olanzapine et la palipéridone peuvent améliorer les symptômes d'insomnie chez les patients atteints de schizophrénie.



Le guide de pratique EUR 2017 fait également référence aux études de Thompson et al. (Thompson 2016) et d'Anderson et Vande Griend (Anderson 2014). Il est conclu que les preuves relatives à la quétiapine sont insuffisantes pour recommander son utilisation dans le traitement de l'insomnie en l'absence de troubles psychiatriques, notamment en raison de ses effets indésirables possibles (Riemann 2017).

L'étude systématique de Thompson et al. (Thompson 2016) a examiné les preuves scientifiques, basées sur des RCT, de l'utilisation croissante de SGA pour le traitement de l'insomnie primaire ou comorbide chez les adultes. Seule une étude contrôlée randomisée (RCT) (n = 13) (Tassniyom, 2010) est finalement entrée en ligne de compte pour cette évaluation. Cette étude a comparé le traitement par quétiapine 25 mg par rapport au placebo pour l'insomnie primaire sur une période de 2 semaines. Une augmentation du temps total de sommeil subjectif et une diminution de la latence de sommeil subjective ont été constatées entre le groupe traité et le groupe témoin, mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives, peut-être en raison du petit nombre de patients. La qualité de l'étude a également été jugée très faible en raison de son caractère incomplet et du risque de biais. Chez les patients souffrant d'insomnie primaire, il existe une autre étude non aveugle (n = 18) (Wiegand et al., 2008). Les patients ont initialement reçu 25 mg de quétiapine avant d'aller dormir ; chez 7 patients, la dose a été augmentée à 50 mg, et chez 1 patient, à 75 mg. En plus des évaluations subjectives, une PSG a également été réalisée après 2 et 6 semaines. On a constaté une amélioration des paramètres du sommeil, pour la plupart subjectivement, mais aussi objectivement, après 2 semaines et une nouvelle amélioration après 6 semaines. Un bref aperçu des autres études prises en compte dans l'étude est présenté dans le tableau 9. Dans plusieurs études, il n'y avait pas de groupe témoin ; et dans les RCT contrôlés par placebo, l'antipsychotique – toujours la quétiapine – était utilisé pour le traitement de maladies psychiatriques, et non spécifiquement pour l'insomnie.

Anderson et Vande Griend (Anderson 2014) ont effectué une étude de la littérature en cherchant les termes « quétiapine » et « insomnie ». Il y a un chevauchement des études décrites par ces derniers avec celles du tableau 9. Ils mentionnent encore plusieurs grandes RCT ayant des effets bénéfiques sur le sommeil subjectif chez les patients traités par la quétiapine en raison de problèmes psychotiques ou d'humeur. Certaines études de moindre envergure, non contrôlées, sont également mentionnées : On constate une amélioration des symptômes d'insomnie avec la quétiapine chez les patients atteints d'un cancer du sein et de l'insomnie pendant l'utilisation du tamoxifène (n = 6) ; et de l'insomnie pendant le sevrage de substances (n = 52).

**Tableau 9.** Études sur les antipsychotiques atypiques en cas d'insomnie (d'après Thompson 2016)

Auteur étude	Étude forme	Nombre/maladie	Médication/dose	Durée	Résultats
Tassniyom 2010	RCT en double aveugle	n = 13 insomnie primaire	quétiapine 25 mg	2 semaines	VAS : sommeil +, n.s. TST +, n.s. LS : + effet, n.s.
Wiegand 2008	ouverte, groupe unique	n = 18 insomnie primaire	quétiapine 25 mg – 75 mg	6 semaines	PSQI : + PSG : TST + LS : + effet, n.s.
David 2006	ouverte, dose flexible, groupe unique	n = 17 TSPT	rispéridone moy. 2,3 mg	6 semaines	PSQI global : + PSQI éveils : n.s.
Juri 2005	ouverte, dose flexible, groupe unique	n = 14 MP	quétiapine 12,5 – 50 mg moy. 32 mg	12 semaines	PSQI global : +
Nanda 2009	simple aveugle dose flexible, groupe unique	n = 12 MA ou démence	quétiapine 50 – 200 mg moy. 119 mg	8 semaines	Actigraphie WASO : - 35 min TST : + 81 min
Singer 2011	simple aveugle, dose flexible, groupe unique	n = 14 MA	quétiapine 25 – 200 mg moy. 116 mg	6 semaines	Actigraphie : TST + WASO ↑, n.s.
Bauer 2013	RCT post hoc, 2 groupes, double aveugle	n = 919 TDM	quétiapine XR 150 – 300 mg adjuv. MA	6 semaines	PSQI global : +
Locklear 2013	RCT en double aveugle	n = 338 TDM	quétiapine XR 50 – 300 mg moy. 159 mg	11 semaines	PSQI : + effet
Sheehan 2012	stabilis. ouverte, entretien en double aveugle	n = 771 TDM	quétiapine XR 50 – 300 mg moy. 177 mg	12- 18 semaines ; jusqu'à 52 semaines	Sommeil : + effet
Datto 2013	RCT en double aveugle	n = 448 TAG	quétiapine XR 50 – 300 mg moy. 168 mg	9 semaines	PSQI : + effet
Endicott 2012	en groupes : 3 RCT et 1 ouverte = Sheehan, 2013	n = 2171 TAG	quétiapine XR 50 – 150 – 300 mg	8 semaines (3 RCT)	PSQI : + effet
Sheehan 2013	stabilis. ouverte, entretien en double aveugle post hoc	n = 432 TAG	quétiapine XR 50 – 300 mg (moy. 163 mg)	12- 18 semaines ; jusqu'à 52 semaines	PSQI : + effet (n.s. ?)

Abréviations utilisées : RCT = étude contrôlée randomisée, stabilis. = stabilisation ; TSPT = trouble de stress post-traumatique ; MP = maladie de Parkinson ; MA = maladie d'Alzheimer ; TDM = trouble dépressif majeur ; TAG = trouble anxieux généralisé ;

XR = libération prolongée ;

VAS = Visual Analogue Scale ; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index ;

PSG = polysomnographie ;

LS = latence du sommeil ;

TST = temps de sommeil total ;

WASO = Wake After Sleep Onset ;

+ = effet favorable, statistiquement significatif ; + n.s. = effet favorable, non statistiquement significatif



Il y a également eu deux études croisées randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo, menées chez des adultes en bonne santé, avec exposition à des stimuli acoustiques pendant la nuit, ce qui est accepté comme modèle d'insomnie et pour démontrer les propriétés d'amélioration du sommeil d'un produit pharmaceutique. Cohrs et al. (Cohrs 2004) ont comparé les effets sur le sommeil du placebo, de la quétiapine 25 mg et de la quétiapine 100 mg chez 14 hommes en bonne santé. Une augmentation des paramètres polysomnographiques objectifs (TST, ES, stade N2 du sommeil) et une amélioration de la qualité subjective du sommeil ont été observées. Une diminution de la sécrétion nocturne de cortisol a également été constatée, reflétant une activité réduite de l'axe HPA (Cohrs 2004).

Dans une étude de conception similaire, Karsten et al. (Karsten 2017) ont comparé les effets du placebo, de la mirtazapine 7,5 mg (hors indication, antidépresseur) et de la quétiapine 50 mg chez 19 sujets sains. La mirtazapine 7,5 mg et la quétiapine 50 mg ont toutes deux augmenté le TST de ½ heure et réduit le nombre de réveils de 35-40 % par rapport au placebo. Avec la quétiapine, on a observé une augmentation du stade N2 du sommeil ; avec la mirtazapine, on a surtout observé une augmentation du stade N3 du sommeil. Les expériences subjectives étaient également favorables : plus de facilité à s'endormir et meilleure qualité du sommeil.

Dans une étude de suivi ouverte récemment publiée (Khaledi-Paveh 2021), 40 patients souffrant d'insomnie chronique ont été traités pendant un an avec de la quétiapine 25 mg (n = 18) ou de l'olanzapine 5 mg (n = 22) ; on en a conclu l'efficacité à long terme des deux médicaments, sans développement de tolérance.

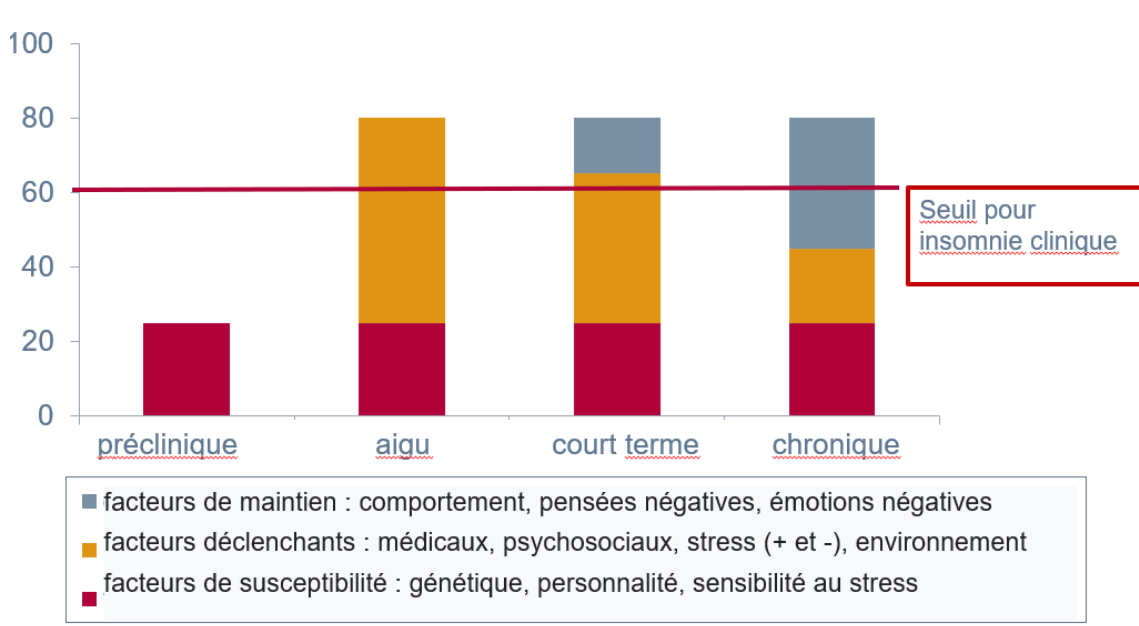
En résumé, la plupart des données sur les effets sédatifs des SGA proviennent d'études sur des patients souffrant de problèmes psychiatriques. L'utilisation de la quétiapine pour le traitement de l'insomnie, en l'absence de comorbidité, n'a été évaluée que dans deux essais cliniques portant sur un total de 31 patients (Tassniyom, RCT, n = 13 ; Wiegand, étude ouverte, n = 18). L'amélioration du sommeil a été constatée à la fois par l'expérience subjective et par l'objectivation polysomnographique. Deux RCT menés chez des adultes en bonne santé ont également montré des améliorations subjectives et objectives (PSG) du sommeil. Les preuves des effets positifs sur le sommeil des SGA, en l'occurrence la quétiapine, dans l'insomnie chronique restent donc très limitées. Aucune étude n'a comparé la quétiapine avec un hypnotique enregistré (par exemple le zolpidem).

4.1.3. Conclusion du jury

Comme indiqué ci-dessus, le jury ne peut formuler qu'une réponse commune à ces questions à partir des données dont il dispose (guides de pratique, études et avis d'experts).

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. figure 9.

**Figure 9.** Pathophysiologie de l'insomnie : Modèle 3P de Spielman (Van Gastel 2022 (présentation))

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 ?

4.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

L'étude de la littérature ne contient pas de données sur ce point.

4.2.2. Avis de l'expert (Van Gastel 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

Durée et arrêt du traitement antipsychotique dans le contexte de l'insomnie

Au vu de l'absence de recommandation pour l'utilisation d'antipsychotiques dans l'insomnie chronique dans les guides de pratique, il n'y a évidemment pas d'avis sur la durée de ce traitement éventuel.

Cohrs et al. (Cohrs 2008) décrivent une influence significative de l'arrêt sur la qualité et la structure du sommeil. Le retrait d'un FGA chez les patients schizophrènes, qui ont connu un effet bénéfique sur le sommeil, est suivi d'une modification de la structure du sommeil dans le sens opposé, c'est-à-dire d'une diminution de la qualité du sommeil. L'arrêt brutal de l'utilisation à long terme de l'halopéridol, par exemple, a entraîné une diminution marquée du TST, des quantités de SWS et du sommeil paradoxal, associée à des degrés divers à une augmentation du sommeil de stade N2 et à une réduction de l'ES. Certains auteurs ont constaté que ces changements étaient transitoires et ont vu les mesures du sommeil se stabiliser 2 à 4 semaines après le sevrage, à des niveaux se situant entre les périodes de pré-traitement et de traitement. D'autres auteurs ont observé une nouvelle diminution de la qualité du sommeil entre 2 et 6 semaines après le sevrage et un lien avec la rechute dans la psychose a été établi (Cohrs 2008).

La durée des études mentionnées précédemment avec les SGA dans l'insomnie chronique/comorbide n'était pour la plupart que de quelques semaines. Dans l'étude de suivi ouverte récemment publiée (Khaledi-Paveh 2021), des patients souffrant d'insomnie chronique ont été traités pendant un an.

Le guide de pratique CANADA 2018 (Bjerre 2018) recommande d'« interrompre les antipsychotiques chez les adultes souffrant d'insomnie primaire, quelle que soit la durée du traitement, ou d'insomnie secondaire dont les comorbidités sous-jacentes sont traitées ; l'interruption n'est pas nécessaire. » L'ampleur des bénéfices de l'arrêt du traitement en termes de cognition, d'état psychomoteur, de réduction des effets indésirables des antipsychotiques ou de mortalité n'est actuellement pas claire selon ce guide de pratique. Il est mentionné que la plupart des études à cet égard manquaient de « puissance » pour identifier des différences cliniquement significatives entre les groupes. Les preuves de l'arrêt du traitement dans ce guide de pratique sont principalement axées sur les patients souffrant de troubles du comportement en cas de démence (SCPD) mais sont extrapolées aux patients souffrant d'insomnie sans comorbidité psychiatrique significative. Une petite étude a révélé une détérioration de l'efficacité du sommeil chez les patients qui ont progressivement arrêté les antipsychotiques. De plus, CANADA 2018 indique qu'une diminution progressive de la dose n'est pas nécessaire lors de l'utilisation d'une faible dose de l'antipsychotique pour le traitement de l'insomnie pendant une courte période (≤ 6 semaines) ; une diminution de la dose peut être envisagée lors d'une utilisation pendant une période plus longue ou en cas de préoccupations concernant les effets indésirables possibles d'un arrêt immédiat. Si une diminution progressive est indiquée, une réduction à 75 %, 50 %, 25 % de la



dose initiale sur une base hebdomadaire ou toutes les 2 semaines est conseillée, suivie de l'arrêt du traitement (Bjerre 2018).

Il convient de noter que le guide de pratique CANADA 2018 utilise toujours le terme d'insomnie « secondaire ». L'utilisation de ce terme a été déconseillée dans une déclaration des National Institutes of Health en 2005 ; le terme d'insomnie « comorbide » a été recommandé. L'association de l'insomnie à de nombreux troubles médicaux et psychiatriques est très claire, mais il n'existe généralement pas de données sur une éventuelle causalité. Parfois, l'insomnie peut par ailleurs exister comme facteur d'entretien d'une autre maladie et/ou interférer avec le traitement. Lorsque l'insomnie est présente de façon prédominante, cela signifie généralement aussi qu'un traitement spécifique est indiqué. Le terme d'insomnie « secondaire » comporte le risque d'un traitement insuffisant. Une fois qu'une insomnie chronique est présente, un traitement spécifique est généralement indiqué.

Passer d'un traitement médicamenteux avec un antipsychotique pour l'insomnie à la résolution des problèmes de sommeil par l'application d'une hygiène du sommeil simple comme le recommande CANADA 2018 est, à mon avis, trop simple. Chez la plupart des patients souffrant d'insomnie chronique, l'hygiène du sommeil a déjà été appliquée depuis longtemps sans effet favorable, ou elle aurait été appliquée si les guides de pratique de traitement de l'insomnie chronique avaient été suivis. Les chances de réduire et d'arrêter avec succès la prise de médicaments contre l'insomnie semblent également plus grandes si les principes nécessaires de la thérapie cognitivo-comportementale pour l'insomnie sont d'abord appliqués avant l'abandon progressif d'un produit pharmaceutique.

L'insomnie chronique est une maladie qui persiste souvent pendant des mois/années, et le risque de rechute ou de récurrence est réel. Dans la pratique quotidienne, il me semble qu'une fois qu'un médicament hors indication est choisi en raison d'une insomnie sévère, durable et autrement impossible à traiter, il faut généralement supposer une durée de traitement d'au moins plusieurs mois afin d'essayer de restaurer le sommeil et le fonctionnement diurne. Ensuite, dans les meilleures conditions possibles (par exemple, pas de facteurs de stress particuliers) et en continuant à prêter attention aux habitudes optimales de veille et de sommeil, on peut essayer d'arrêter progressivement le produit pharmaceutique.

Durée et interruption des antipsychotiques dans les troubles de l'insomnie (élaboration de la diapositive de la présentation de l'expert) :

- Diverses guides de pratique (USA 2016, EUR 2017, WOREL 2018) indiquent qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour l'utilisation d'antipsychotiques/de la quétiapine en l'absence de troubles psychiatriques donc ...
- Concernant les antipsychotiques atypiques (SGA), il existe une étude de suivi ouverte d'un an (Khaledi-Paveh et al., 2021) chez 40 patients souffrant d'insomnie chronique, dont 22 ont reçu de l'olanzapine 5 mg et 18 de la quétiapine 25 mg : l'effet s'est maintenu et aucune tolérance n'est apparue.
- En cas de retrait d'antipsychotiques typiques (FGA) qui avaient un effet positif sur le sommeil chez les patients schizophrènes a entraîné une baisse du sommeil : un état intermédiaire stabilisé a été atteint ou une nouvelle détérioration/rechute s'est produite (Cohrs et al., 2008).

4.2.3. Conclusion du jury

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 ?

4.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

EUR 2017 and WOREL 2018 : aucune recommandation n'a été formulée dans ces guides de pratique clinique.

USA 2016 : aucune information n'a été retrouvée concernant l'arrêt des antipsychotiques.

Canada 2018 recommande d'arrêter les antipsychotiques chez les adultes avec une insomnie primaire sans distinction de la durée du traitement, ou avec une insomnie secondaire et des comorbidités sous-jacentes traitées. Une réduction progressive n'est pas nécessaire. Cette recommandation repose sur le manque de preuves de l'efficacité des antipsychotiques et accorde une valeur élevée au risque clinique minimal de la déprescription et de la réduction de l'utilisation inappropriée des antipsychotiques ainsi que leurs effets indésirables.

Stratégie de réduction progressive proposée :

- Si le patient a pris un antipsychotique pendant une courte période (par exemple < 6 semaines) : arrêtez immédiatement les antipsychotiques.
- Si le patient a pris l'antipsychotique pendant une longue période, envisagez une réduction progressive de la dose avant son arrêt.
- En cas de crainte de la part du patient ou du prescripteur au sujet des effets indésirables éventuels d'un arrêt immédiat, on peut également envisager une réduction progressive.
- Tous les patients doivent recevoir des conseils au sujet de l'approche non pharmacologique du sommeil.

4.3.1.2. Que disent les études ?

Arrêt des antipsychotiques chez des patients avec une insomnie

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé de RCT évaluant l'arrêt des antipsychotiques chez des patients avec une insomnie.

GRADE : Preuves insuffisantes



4.3.2. Avis de l'expert (Van Gastel 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

Voir [4.2.2.](#)

4.3.3. Conclusion du jury

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.

4.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Sécurité des antipsychotiques dans le contexte de l'insomnie

EUR 2017 et WOREL 2018 considèrent le risque d'effets indésirables potentiellement graves dans leur recommandation de ne pas prescrire des antipsychotiques pour l'insomnie.



Canada 2018 considère que les antipsychotiques sont généralement pris à une dose plus faible en cas d'insomnie que pour les autres indications. Dès lors, le profil d'effets indésirables pourrait être différent en cas d'insomnie. Ils n'ont cependant guère trouvé d'information au sujet des risques des antipsychotiques atypiques dans l'insomnie.

4.4.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient pas de données sur ce point.

4.4.2. Avis de l'expert (Van Gastel 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

Sécurité des antipsychotiques utilisés pour le traitement de l'insomnie

CANADA 2018 évalue que le risque de préjudice lié à l'utilisation d'antipsychotiques est plus élevé en cas d'utilisation à plus long terme et dans une population plus âgée.

Les effets indésirables des antipsychotiques (syndrome métabolique, symptômes extrapyramidaux (EPS), allongement de l'intervalle QT, hypotension orthostatique, hyperprolactinémie, dyskinésies tardives...) sont connus. Certains effets indésirables sont très peu fréquents mais très graves lorsqu'ils surviennent, par exemple le syndrome malin des neuroleptiques.

La dose d'un antipsychotique nécessaire pour traiter l'insomnie chronique est généralement beaucoup plus faible que la dose nécessaire pour traiter une psychose ou d'autres indications. Cependant, la littérature sur les effets indésirables des antipsychotiques fait généralement état d'antipsychotiques utilisés à des doses plus élevées. Une éventuelle réduction du risque d'effets indésirables compte tenu de la dose beaucoup plus faible utilisée pour un effet sur l'insomnie n'a pas été suffisamment étudiée.

Quétiapine

C'est surtout l'utilisation de la quétiapine (SGA) comme hypnotique, hors indication, qui semble être répandue. La dose prescrite est souvent beaucoup plus faible que la dose utilisée dans d'autres indications, par exemple pour la psychose 600 à 800 mg de quétiapine par jour ; pour l'insomnie généralement 25 à 100 mg par jour. La quétiapine et ses nombreux métabolites ont des effets sur les récepteurs pharmacologiquement très divers, qui sont en partie déterminés par la dose (voir [4.1.2.1.](#)).

Les principaux effets indésirables signalés à une dose de quétiapine de 25 à 100 mg dans les petites études à court terme menées chez des patients souffrant d'insomnie (et de maladies concomitantes) et chez des adultes en bonne santé étaient une sécheresse de la bouche et une certaine somnolence le matin. Coe & Hong (2012) font également état de 2 études rétrospectives dans son examen de la sécurité de la quétiapine à faible dose. Cependant, une faible dose de quétiapine est formulée par eux comme étant ≤ 200 mg ; un gain de poids (2 à 5 kg) a été rétrospectivement observé lorsqu'il est pris pendant \pm un an. Il existe également des rapports de cas associant la quétiapine au syndrome des jambes sans repos, à l'akathisie, à la pneumonie, à l'insuffisance hépatique, au syndrome malin des neuroleptiques.

Une augmentation significative des mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil a été observée à une dose de 100 mg de quétiapine (Cohrs 2004).

La quétiapine a également acquis une certaine réputation de médicament dont on peut abuser. Des cas d'abus par voie orale, intranasale et intraveineuse sont signalés, notamment dans les populations



médico-légales, chez les patients psychiatriques chroniques ou ayant des antécédents d'abus de substances (Montebello 2017). Ce risque d'abus ne peut donc pas être extrapolé à la population générale des patients souffrant d'insomnie.

Comme syndrome de sevrage des antipsychotiques/la quétiapine, des symptômes de nausées, d'insomnie, de maux de tête, de diarrhée, de vomissements, de vertiges et d'irritabilité sont décrits dans la littérature.

4.4.3. Conclusion du jury

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 ?

4.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.5.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Approche thérapeutique de l'insomnie : autres classes thérapeutiques et médicaments de premier choix

Antihistaminiques, antipsychotiques, mélatonine et phytothérapie ne sont pas recommandés pour l'insomnie (EUR 2017, WOREL 2018). Les barbituriques en tant que somnifères sont considérés comme obsolètes dans les soins de première ligne (WOREL 2018).

En cas de nécessité, EUR 2017 et WOREL 2018 recommandent une intervention pharmacologique pour l'insomnie exclusivement comme traitement à court terme (≤ 4 semaines) et lorsqu'un traitement cognitif comportemental n'est pas efficace ni disponible.

- EUR 2017 et WOREL 2018 proposent des benzodiazépines et des agonistes des récepteurs des benzodiazépines comme médicaments efficaces dans l'insomnie. Des médicaments avec des demi-vies plus courtes sont préférés parce qu'ils provoquent moins d'effets indésirables concernant la sédation matinale.



- Selon EUR 2017, certains antidépresseurs sédatifs sont également utilisables pour le traitement à court terme de l'insomnie, mais les contre-indications doivent être évaluées soigneusement. Cependant, WOREL 2018 recommande d'éviter les antidépresseurs (y compris la trazodone) pour cette indication en raison des effets indésirables et du manque de preuves.

Aucun médicament n'est indiqué pour la prise en charge en première ligne de l'insomnie chez la personne âgée (WOREL 2018).

4.5.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient pas de données sur ce point.

4.5.2. Avis de l'expert (Van Gastel 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

Utilisation des antipsychotiques par rapport aux autres classes thérapeutiques dans le traitement médicamenteux de l'insomnie

Les hypnotiques enregistrés, benzodiazépines et BZRA (Benzodiazepine Receptor Agonists), ne sont indiqués que pour une utilisation de courte durée, jusqu'à quelques semaines (Riemann 2017, Cloetens 2018). Outre les risques d'effets indésirables, l'efficacité des benzodiazépines à long terme (plus de quelques semaines) n'a pas été prouvée. L'utilisation prolongée de benzodiazépines peut également entraîner une diminution du sommeil profond. Pour les BZRA également, la recommandation est de limiter l'utilisation à quelques semaines. L'insomnie chronique est cependant une maladie qui persiste souvent pendant des années. Dans la pratique, on constate l'utilisation de médicaments hors indication, y compris certains antipsychotiques (voir [4.1.2.1.](#)).

À mon avis, au vu de leurs effets indésirables (EPS, anticholinergiques, cardiaques...), les FGA de forte puissance ne devraient être utilisés que dans les cas de psychose/problèmes psychiatriques sévères, et non dans les cas d'insomnie sans comorbidité grave. Les FGA de faible puissance sont parfois utilisés plus largement en raison de leurs propriétés sédatives. Dans la pratique clinique, ils semblent être utilisés principalement chez les patients souffrant d'une insomnie prédominante sévère en plus d'une comorbidité psychiatrique et/ou d'un (antécédent d')abus de substances.

À mon avis, l'utilisation de FGA de faible puissance dans l'insomnie chronique sans comorbidité devrait, compte tenu des effets indésirables possibles, être strictement réservée aux insomnies réfractaires sévères qui ne se sont pas avérées traitables par d'autres moyens conventionnels. Il va sans dire que les doses utilisées doivent être aussi faibles que possible, et qu'une augmentation lente est recommandée pour éviter une sédation excessive.

Les preuves des effets positifs des SGA sur le sommeil en cas d'insomnie chronique restent limitées. C'est surtout l'utilisation de la quétiapine comme hypnotique, hors indication et à faible dose, qui semble être répandue. Des doses plus élevées de quétiapine semblent avoir un effet perturbateur sur le sommeil, avec une augmentation de la LS et du WASO, et une diminution du SWS chez des sujets sains et des patients atteints de schizophrénie (Monti 2017). À une dose plus faible de quétiapine, la littérature (Thompson 2016, Anderson 2014, Cohrs 2004, Karsten 2017, Khaledi-Paveh 2021) a précédemment montré des preuves d'un effet positif sur le sommeil, avec une augmentation du TST, en particulier du stade N2 du sommeil, une amélioration de l'ES et de la qualité du sommeil subjectivement perçue.



Les données probantes sont insuffisantes pour conclure sur le rapport risque/bénéfice de l'utilisation de SGA/de quétiapine à faible dose et à plus long terme, par rapport à d'autres somnifères, chez les patients souffrant d'insomnie chronique sans comorbidité psychiatrique. Des informations supplémentaires sont nécessaires pour évaluer les risques et les avantages relatifs avant d'utiliser ces médicaments comme traitement de première ligne de l'insomnie. Compte tenu des effets négatifs connus des SGA à des doses plus élevées, leur utilisation éventuelle dans le cadre du traitement de l'insomnie devrait être très limitée.

4.5.3. Conclusion du jury

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 ?

4.6.1. Que dit l'étude de la littérature ?

L'étude de la littérature ne contient pas de données sur ce point.

4.6.2. Avis de l'expert

L'expert ne fournit aucune information à ce sujet non plus.

4.6.3. Conclusion du jury

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)



Partie 5. Sécurité des enfants et des jeunes

Questions pour le jury :

1. Quelles sont les indications des antipsychotiques chez les enfants et les jeunes (jusqu'à 16 ans) ?
2. Y a-t-il des aspects spécifiques de sécurité chez les enfants et les jeunes (jusqu'à 16 ans) ?
3. Quel monitoring est nécessaire chez les enfants et les jeunes ?





Le jury donne en 5.3. (5.3.1., 5.3.2. et 5.3.3.) une réponse aux 3 questions pour le jury. Les données de l'étude de la littérature (5.1.) et de l'expert (5.2.) n'ont pas été réparties selon les questions posées.

5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

5.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Le jury note que dans l'ensemble de l'étude de la littérature, on ne trouve qu'un guide de pratique sur le monitoring chez les enfants.

Des informations spécifiques concernant les paramètres cliniques et physiologiques à suivre ainsi que le schéma temporel pour le monitoring chez l'enfant est mentionné par CAMASA 2011. Voir les tableaux récapitulatifs du monitoring et l'outil pratique pour le monitoring métabolique (figures 6, 7 et 8 (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)).

- Après la première année de monitoring, CAMESA 2011 suggère de répéter les tests de laboratoire chaque année chez des patients stables avec un examen physique normal, et lorsque les tests de laboratoire précédents sont normaux. Les gestes d'examen physiques sont effectués lors de toutes les visites de suivi en tant que partie des soins de routine.
- Au vu des preuves d'effets indésirables métaboliques chez les enfants traités par SGA, ainsi que les séquelles à long terme de ces problèmes, CAMESA 2011 estime que le monitoring de tous les enfants sous SGA est justifié.

5.1.2. Que disent les études ?

5.1.2.1. Antipsychotiques versus témoins

AP versus control
Bibliography: Ray 2019; Jeon 2021

Une étude de cohorte rétrospective a comparé le risque de mortalité chez les enfants et les jeunes adultes (âgés de 5 à 24 ans) entre l'usage actuel et nouveau d'antipsychotiques et l'usage de médicaments témoins (médicaments des TDAH, antidépresseurs et stabilisateurs de l'humeur). Comme le groupe bibliographique ne dispose que d'informations provenant de données observationnelles, la qualité des preuves évaluées est faible.

Chez des enfants et des jeunes adultes, l'emploi actuel et nouveau d'antipsychotiques a entraîné **plus de décès** par rapport à l'emploi de médicaments témoins. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Chez des enfants et des jeunes adultes, l'emploi actuel et nouveau d'antipsychotiques a entraîné **plus de décès inattendus** par rapport à l'emploi de médicaments témoins. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Chez des enfants et des jeunes adultes, il n'y avait **pas de différence en nombre de décès dus à des blessures ou suicides** lors de l'usage nouveau d'antipsychotiques par rapport à l'usage de médicaments témoins. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)



La deuxième mise à jour de la recherche a permis de trouver une étude de cohorte rétrospective (Jeon 2021) qui a comparé les périodes d'exposition aux antipsychotiques, y compris l'halopéridol, la rispéridone, l'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine, avec des périodes sans exposition aux antipsychotiques, chez des enfants présentant un diagnostic de troubles psychiatriques et nouvellement traités avec des antipsychotiques.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été trouvées, et il y avait quelques disparités entre les résultats dans le texte de la publication et les résultats présentés dans les figures.

Chez les enfants, il y avait **plus de troubles du mouvement** pendant les périodes d'exposition que pendant les périodes sans exposition aux antipsychotiques. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

5.1.2.2. FGA versus SGA

FGA versus SGA
Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017)

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohortes comparant les antipsychotiques de première génération à ceux de seconde génération chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : un risque élevé de données de critères de jugement incomplètes, une importante étude non en aveugle, et un critère de jugement pour lequel seules des données observationnelles ont été retrouvées.

Chez l'enfant et le jeune adulte, les antipsychotiques de première génération ont entraîné **moins de prise de poids** par rapport à ceux de seconde génération. (*GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en sédation lors de l'usage à court terme** des antipsychotiques de première ou de seconde génération. (*GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en sédation lors de l'usage à long terme** des antipsychotiques de première ou de seconde génération. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Chez l'enfant et le jeune adulte il n'y avait **pas de différence en somnolence** lors de l'usage des antipsychotiques de première ou de seconde génération. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

FGA versus SGA
Bibliography: Chung 2019

La recherche actualisée (mise à jour 1) du groupe bibliographique a permis de trouver une étude de cohorte rétrospective (Chung 2019) qui a comparé plusieurs antipsychotiques avec la rispéridone, utilisée comme comparateur de référence, chez des enfants ayant reçu un diagnostic de trouble psychiatrique et recevant depuis peu des antipsychotiques.



Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été trouvées, et la rareté de certains des critères de jugement a entraîné des résultats imprécis.

Chez les enfants, il n'y avait **pas de différence dans la survenue d'événements cardiométaboliques** entre l'halopéridol (FGA) et la rispéridone (SGA). (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Chez les enfants, il n'y a **pas de différence dans le diabète de type 2** entre l'halopéridol (FGA) et la rispéridone (SGA). (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence dans l'hypertension** entre l'halopéridol (FGA) et la rispéridone (SGA). (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence dans la dyslipidémie** entre l'halopéridol (FGA) et la rispéridone (SGA). (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence en termes de MACE** entre l'halopéridol (FGA) et la rispéridone (SGA). (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Haloperidol versus risperidone

Bibliography: Jeon 2021

La deuxième mise à jour de la recherche a permis de trouver une étude de cohorte rétrospective (Jeon 2021) qui a comparé l'exposition aux antipsychotiques, y compris l'halopéridol, l'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine, par rapport à l'exposition à rispéridone comme comparateur de référence, chez des enfants présentant un diagnostic de troubles psychiatriques et nouvellement traités avec des antipsychotiques.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été trouvées, et il y avait quelques disparités entre les résultats dans le texte de la publication et les résultats présentés dans les figures.

Chez les enfants, il y avait **plus de troubles du mouvement** avec l'halopéridol vs rispéridone. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

5.1.2.3. FGA versus placebo

Aucune étude ne correspondait aux critères d'inclusion du groupe bibliographique.

5.1.2.4. SGA versus placebo

All SGA versus placebo

Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017), Chen 2016, Xing 2017, Chen 2018, Patel 2017
--

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohortes comparant les antipsychotiques de seconde génération au placebo chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).



Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : le principal étant un certain nombre d'études importantes avec un risque élevé de données de critères de jugement incomplètes, et certains critères de jugement pour lesquels seules (ou surtout) des données observationnelles ont été retrouvées.

Des tableaux détaillés avec les critères de jugement des différents antipsychotiques versus placebo se trouvent en annexe (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)).

Le groupe bibliographique n'a pas suffisamment de données pour comparer le risque de mortalité entre SGA et placebo.

Le groupe bibliographique n'a pas suffisamment de données pour comparer le risque d'arythmie cardiaque entre SGA et placebo.

Le groupe bibliographique n'a pas suffisamment de données pour comparer le risque de dyskinésie tardive entre SGA et placebo.

Chez l'enfant et le jeune adulte, les antipsychotiques de seconde génération ont entraîné **plus d'évènements cardio-vasculaires** par rapport au placebo. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'emploi à long terme d'antipsychotiques de seconde génération a entraîné **plus de développements de diabète** par rapport au placebo. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en augmentation du glucose à jeun** entre les antipsychotiques de seconde génération et placebo. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, les antipsychotiques de seconde génération ont entraîné **plus de prise de poids** par rapport au placebo. (GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, les antipsychotiques de seconde génération ont entraîné **plus de gain d'IMC** par rapport au placebo. (GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, les antipsychotiques de seconde génération ont entraîné **plus de participants avec une prise de poids $\geq 7\%$** par rapport au placebo. (GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une hyperprolactinémie** entre les antipsychotiques de seconde génération et placebo. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, les antipsychotiques de seconde génération ont entraîné **plus de participants avec un cholestérol total accru** par rapport au placebo. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, les antipsychotiques de seconde génération ont entraîné **plus de participants avec une augmentation des triglycérides** par rapport au placebo. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



Chez l'enfant et le jeune adulte, les antipsychotiques de seconde génération à court terme ont entraîné **plus de symptômes extrapyramidaux** par rapport au placebo. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence** en terme d'**acathisie** entre l'emploi à court terme d'antipsychotiques de seconde génération et placebo. (GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'emploi pendant 6 à 12 mois d'antipsychotiques de seconde génération a entraîné **plus d'acathisie** par rapport au placebo. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en termes de dystonie** entre les antipsychotiques de seconde génération et placebo. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en termes de dystonie** entre l'emploi pendant 6 à 12 mois d'antipsychotiques de seconde génération et placebo. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, les antipsychotiques de seconde génération ont entraîné **plus de sédation** par rapport au placebo. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'emploi à court terme d'antipsychotiques de seconde génération a entraîné **plus de somnolence** par rapport au placebo. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en termes de somnolence** entre l'emploi pendant 6 à 12 mois d'antipsychotiques de seconde génération et placebo. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

5.1.2.5. SGA versus SGA

5.1.2.5.1. Aripiprazole versus olanzapine

Aripiprazole versus olanzapine

Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017), Yoon 2016, Al-Dhaher 2016

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohortes qui ont comparé l'aripiprazole à l'olanzapine chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été retrouvées pour la plupart des critères de jugement.

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins de prise de poids** par rapport à l'olanzapine. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins de participants avec une prise de poids $\geq 7\%$** par rapport à l'olanzapine. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins de gain d'IMC** par rapport à l'olanzapine. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins de gain du score z de l'IMC** par rapport à l'olanzapine. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme d'acathisie** entre l'aripiprazole et l'olanzapine. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en termes de sédation** entre l'aripiprazole et l'olanzapine. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

5.1.2.5.2. Aripiprazole versus palipéridone

Aripiprazole versus paliperidone
Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017)

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohorte ayant comparé l'aripiprazole à la palipéridone chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).

Les données du groupe bibliographique sont insuffisantes pour comparer le risque de mortalité avec l'aripiprazole versus la palipéridone.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats est limitée par le secret d'attribution incertain dans la seule étude retrouvée pour cette comparaison.

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins de prise de poids** par rapport à la palipéridone. (GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins de gain d'IMC** par rapport à la palipéridone. (GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une prise de poids $\geq 7\%$** entre l'aripiprazole et la palipéridone. (GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins de participants avec une hyperprolactinémie** par rapport à la palipéridone. (GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une acathisie** entre l'aripiprazole et la palipéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une sédation** entre l'aripiprazole et la palipéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une somnolence** entre l'aripiprazole et la palipéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

5.1.2.5.3. Aripiprazole versus quétiapine

Aripiprazole versus quetiapine

Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017), Jensen 2019, Yoon 2016, Pagsberg 2017, Al-Dhaher 2016, Jensen 2018

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohortes comparant l'aripiprazole à la quétiapine chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné un **QTc plus court** par rapport à la quétiapine. (GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins de prise de poids** par rapport à la quétiapine. (GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a, par rapport à la quétiapine, entraîné **moins de gain de l'IMC** dans une RCT et **pas de différence en termes de changement de l'IMC** dans une étude observationnelle. (GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en termes de changement du score z de l'IMC** avec l'aripiprazole ou la quétiapine. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins d'augmentation de la pression artérielle systolique** par rapport à la quétiapine. (GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins d'augmentation de la pression artérielle diastolique** par rapport à la quétiapine. (GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en termes de changement du glucose** entre l'aripiprazole et la quétiapine. (GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins d'augmentation du cholestérol total** par rapport à la quétiapine. (GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a entraîné **moins d'augmentation des triglycérides** par rapport à la quétiapine. (GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a, par rapport à la quétiapine, entraîné **moins d'acathisie** dans une RCT, et **pas de différence en terme d'acathisie** dans une étude observationnelle. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, l'aripiprazole a, par rapport à la quétiapine, entraîné **plus de sédation** dans une RCT, et **pas de différence en termes de sédation** dans une étude observationnelle. (GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

5.1.2.5.4. Aripiprazole versus rispéridone

Aripiprazole versus rispéridone
--

Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017), Yoon 2016, Schoemakers 2019, Al-Dhaher 2016
--

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohorte comparant l'aripiprazole à la rispéridone chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : pour cette comparaison, seules des données observationnelles ont été retrouvées.

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en termes de changement du poids** entre l'aripiprazole et la rispéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une prise de poids $\geq 7\%$** entre l'aripiprazole et la rispéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en termes de changement de l'IMC** entre l'aripiprazole et la rispéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en termes de changement du score z de l'IMC** entre l'aripiprazole et la rispéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une acathisie** entre l'aripiprazole et la rispéridone. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une sédation** entre l'aripiprazole et la rispéridone. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Aripiprazole versus risperidone
--

Bibliography: Chung 2019

La recherche actualisée du groupe bibliographique a permis de trouver une étude de cohorte rétrospective (Chung 2019) qui a comparé plusieurs antipsychotiques avec la rispéridone, utilisée comme comparateur de référence, chez des enfants ayant reçu un diagnostic de trouble psychiatrique et recevant nouvellement des antipsychotiques.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été trouvées, et la rareté de certains des critères de jugement a entraîné des résultats imprécis.

Chez les enfants, il n'y avait **pas de différence dans la survenue d'événements cardiométaboliques** entre l'aripiprazole et la rispéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence** entre l'aripiprazole et la rispéridone **en ce qui concerne le diabète sucré de type 2**. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence en matière d'hypertension** entre l'aripiprazole et la rispéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence en matière de dyslipidémie** entre l'aripiprazole et la rispéridone. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Aripiprazole versus risperidone
--

Bibliography: Jeon 2021

La deuxième mise à jour de la recherche du groupe bibliographique a permis de trouver une étude de cohorte rétrospective (Jeon 2021) qui a comparé l'exposition aux antipsychotiques, y compris l'halopéridol, l'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine, par rapport à l'exposition à rispéridone comme comparateur de référence, chez des enfants présentant un diagnostic de troubles psychiatriques et nouvellement traités avec des antipsychotiques.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été trouvées, et il y avait quelques disparités entre les résultats dans le texte de la publication et les résultats présentés dans les figures.

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence dans la survenue des troubles du mouvement** entre l'aripiprazole et la rispéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

5.1.2.5.5. Clozapine versus olanzapine

Clozapine versus olanzapine

Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017)



Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohortes comparant la clozapine à l'olanzapine chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : pour cette comparaison, surtout des données observationnelles ont été retrouvées, et une RCT avait un risque élevé de données de critères de jugement incomplètes.

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en termes de changement de poids** entre la clozapine et l'olanzapine. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en termes de changement de l'IMC** entre la clozapine et l'olanzapine. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une somnolence** entre la clozapine et l'olanzapine. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

5.1.2.5.6. Olanzapine versus quétiapine

Olanzapine versus quetiapine

Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017), Yoon 2016, Al-Dhaher 2016, Alda 2016

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohortes comparant l'olanzapine à la quétiapine chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : seules ou surtout des données observationnelles ont été retrouvées pour la plupart des critères de jugement.

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence d'intervalle QTc** entre l'olanzapine et la quétiapine. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en termes de changement de poids** entre un traitement à court terme avec l'olanzapine et la quétiapine. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, 6 à 12 mois de traitement par l'olanzapine ont entraîné **plus de gain de poids** par rapport à la quétiapine. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une prise de poids $\geq 7\%$** entre l'emploi à court terme de l'olanzapine et de la quétiapine. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une prise de poids $\geq 7\%$** entre un traitement de 6 à 12 mois par l'olanzapine et la quétiapine. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en termes de changement de l'IMC** entre un traitement à court terme par l'olanzapine et la quétiapine. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, 6 à 12 mois de traitement avec l'olanzapine ont entraîné **un gain plus important de l'IMC** par rapport à la quétiapine. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, > 12 mois de traitement avec l'olanzapine ont entraîné **plus de gain du score z de l'IMC** par rapport à la quétiapine. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une acathisie** entre l'olanzapine et la quétiapine. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de patients avec une sédation** entre l'olanzapine et la quétiapine. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

5.1.2.5.7. Olanzapine versus rispéridone

Olanzapine versus rispéridone

Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017), Yoon 2016, Al-Dhaheer 2016

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohortes comparant l'olanzapine à la rispéridone chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : seules ou surtout des données observationnelles ont été retrouvés pour la plupart des critères de jugement.

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence d'intervalle QTc** entre l'olanzapine et la rispéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, le traitement à court terme avec l'olanzapine a entraîné **plus de prise de poids** par rapport à la rispéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en terme changement de poids** entre 6 à 12 mois de traitement avec l'olanzapine et la rispéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une prise de poids de $\geq 7\%$** entre l'olanzapine et la rispéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, le traitement par l'olanzapine a entraîné **un gain plus important de l'IMC** par rapport à la rispéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



Chez l'enfant et le jeune adulte, le traitement par l'olanzapine a entraîné **plus de gain du score z de l'IMC** par rapport à la rispéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une hyperprolactinémie** entre l'olanzapine et la rispéridone. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une acathisie** entre l'olanzapine et la rispéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une dystonie** entre l'olanzapine et la rispéridone. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une sédation** entre l'olanzapine et la rispéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Olanzapine versus risperidone

Bibliography: Chung 2019

La recherche actualisée a permis de trouver une étude de cohorte rétrospective (Chung 2019) qui a comparé plusieurs antipsychotiques avec la rispéridone, utilisée comme comparateur de référence, chez des enfants ayant reçu un diagnostic de trouble psychiatrique et recevant depuis peu des antipsychotiques.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été trouvées, et la rareté de certains des critères de jugement a entraîné des résultats imprécis.

Chez les enfants, il n'y avait **pas de différence dans la survenue d'événements cardiométaboliques** entre l'olanzapine et la rispéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence** entre l'olanzapine et la rispéridone en ce qui concerne le **diabète sucré de type 2**. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence** en matière **d'hypertension** entre l'olanzapine et la rispéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence** en matière **de dyslipidémie** entre l'olanzapine et la rispéridone. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Olanzapine versus risperidone

Bibliography: Jeon 2021

Notre deuxième mise à jour de la recherche a permis de trouver une étude de cohorte rétrospective (Jeon 2021) qui a comparé l'exposition aux antipsychotiques, y compris l'halopéridol, l'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine, par rapport à l'exposition à rispéridone comme comparateur de



référence, chez des enfants présentant un diagnostic de troubles psychiatriques et nouvellement traités avec des antipsychotiques.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été trouvées, et il y avait quelques disparités entre les résultats dans le texte de la publication et les résultats présentés dans les figures.

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence dans la survenue des troubles du mouvement** entre l'olanzapine et la rispéridone. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

5.1.2.5.8. Quétiapine versus rispéridone

Quetiapine versus risperidone

Bibliography: AHRQ 2017 (Pillay 2017), Yoon 2016, Biscontri 2017, Al-Dhafer 2016; Jeon 2021

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse AHRQ de Pillay 2017 a recherché toutes les RCT et études de cohortes comparant la quétiapine à la rispéridone chez les enfants et les adolescents (≤ 24 ans).

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : seules ou surtout des données observationnelles ont été retrouvées pour la plupart des critères de jugement.

La deuxième mise à jour de la recherche du groupe bibliographique a permis de trouver une étude de cohorte rétrospective (Jeon 2021) qui a comparé l'exposition aux antipsychotiques, y compris l'halopéridol, l'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine, par rapport à l'exposition à rispéridone comme comparateur de référence, chez des enfants présentant un diagnostic de troubles psychiatriques et nouvellement traités avec des antipsychotiques.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été trouvées, et il y avait quelques disparités entre les résultats dans le texte de la publication et les résultats présentés dans les figures.

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence d'intervalle QTc** entre la quétiapine et la rispéridone. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en termes de changement de poids** entre la quétiapine et la rispéridone. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une prise de poids de $\geq 7\%$** entre la quétiapine et la rispéridone. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en termes de changement de l'IMC** entre la quétiapine et la rispéridone. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en changement du score z de l'IMC** entre la quétiapine et la rispéridone. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)



Chez l'enfant et le jeune adulte, la quétiapine a entraîné **moins de symptômes extrapyramidaux** par rapport à la rispéridone. (GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une acathisie** entre la quétiapine et la rispéridone. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez l'enfant et le jeune adulte, il n'y avait **pas de différence en nombre de participants avec une sédation** entre la quétiapine et la rispéridone. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Quetiapine versus risperidone

Bibliography: Chung 2019

La recherche actualisée du groupe bibliographique a permis de trouver une étude de cohorte rétrospective (Chung 2019) qui a comparé plusieurs antipsychotiques avec la rispéridone, utilisée comme comparateur de référence, chez des enfants ayant reçu un diagnostic de trouble psychiatrique et recevant nouvellement des antipsychotiques.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats : seules des données observationnelles ont été trouvées, et la rareté des critères de jugement a entraîné des résultats imprécis.

Chez les enfants, il n'y avait **pas de différence dans la survenue d'événements cardiométaboliques** entre la quétiapine et la rispéridone. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence** entre la quétiapine et la rispéridone **en ce qui concerne le diabète de type 2**. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence** entre la quétiapine et la rispéridone **pour l'hypertension**. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence en matière de dyslipidémie** entre la quétiapine et la rispéridone. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez les enfants, il n'y a **pas eu de différence dans la survenue de MACE** entre la quétiapine et la rispéridone. (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



5.1.3. Informations de sécurité supplémentaires (chez les enfants) provenant d'autres sources (CBIP, Martindale The complete drug reference, 39th edition)

Remarques générales

Les dystonies surviennent généralement au cours des premiers jours de traitement ou après une augmentation de la posologie, mais peuvent également se développer lors du sevrage. Elles sont transitoires et sont plus fréquentes chez les enfants et les jeunes adultes. Les réactions dystoniques peuvent être contrôlées par des antimuscariniques tels que le bipéridène ou la procyclidine. (Brayfield 2017)

Concernant les antipsychotiques de première génération

- Peu de phénothiazines (p.ex. prothipendyl) sont recommandées chez les enfants ; en particulier, des inquiétudes ont été exprimées concernant l'utilisation des dérivés de phénothiazine chez les nourrissons (Syndrome de mort subite du nourrisson). (Brayfield 2017)
- L'halopéridol doit être utilisé avec grande prudence chez les enfants et les adolescents car ils peuvent présenter un risque accru de réactions dystoniques graves. (Brayfield 2017)
- Les symptômes de surdosage d'halopéridol chez les enfants ont varié de ceux attendus, tels que somnolence, agitation, confusion, symptômes extrapyramidaux marqués et hypothermie, à des réactions inattendues telles que la bradycardie (peut-être secondaire à l'hypothermie) et un épisode d'hypertension grave et retardée. (Brayfield 2017)

Concernant les antipsychotiques de deuxième génération

- L'utilisation d'antipsychotiques atypiques tels aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine, rispéridone et ziprasidone a été associée à des rapports de cas de syndrome malin des neuroleptiques chez les enfants et les adolescents âgés de 11 à 18 ans ; les symptômes étaient conformes à ceux observés chez les adultes. (Brayfield 2017)
- Les effets indésirables tels que l'augmentation de l'appétit, les symptômes extrapyramidaux et l'augmentation des concentrations de prolactine peuvent survenir de façon plus fréquente chez les enfants et les adolescents que chez les adultes. (Brayfield 2017)
- Des augmentations de pression artérielle ont été rapportées chez les enfants et les adolescents, et la pression artérielle doit être mesurée au début et périodiquement pendant le traitement par la quétiapine. (Brayfield 2017)



5.2. Avis de l'expert (Steyaert 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

5.2.1. Commentaires sur (les résultats de) l'étude de la littérature

Les troubles du comportement chez les personnes présentant une déficience intellectuelle sont absents (*challenging behaviour or irritability in persons with intellectual disability (US & Continental Europe) / learning disorders (UK)*). Il s'agit toutefois d'une utilisation hors indication fréquente et, aux États-Unis, pour certains antipsychotiques, d'une indication de la FDA pour « l'irritabilité dans les troubles du spectre autistique ». Aux Pays-Bas, on estime que 32 % des personnes atteintes de déficience intellectuelle modérée ou sévère (environ 100.000 Belges) ont reçu des antipsychotiques en 2008 (de Kuijper 2010). Des chiffres similaires proviennent également du Royaume-Uni, et des chiffres allant jusqu'au double pour les mineurs atteints de déficience intellectuelle aux États-Unis. L'expérience clinique avec ce groupe cible montre qu'il n'est probablement pas très différent en Belgique qu'aux Pays-Bas ou au Royaume-Uni. En Belgique, l'indication est souvent posée par le médecin généraliste, qu'il s'agisse ou non d'un établissement résidentiel, et c'est presque toujours le médecin généraliste qui assure le suivi de la médication et établit les prescriptions de suivi. D'autre part, les RCT sont rarement menés dans cette population, et l'on peut se demander si les études de cohorte incluses dans le rapport incluent ou non cette population de jeunes et d'adultes.

Convulsions, épilepsie : en cas d'antipsychotiques, en particulier la clozapine et les phénothiazines et les antipsychotiques apparentés tels que la clotiapine, on a par le passé mis en garde contre l'abaissement du seuil épiléptogène. Dans l'étude de la littérature, ce sujet n'est abordé que de manière très limitée. La question est particulièrement importante chez les personnes (mineures) présentant une déficience intellectuelle, chez qui l'épilepsie et les troubles du comportement sont souvent comorbides, et chez qui le traitement hors indication par antipsychotiques est fréquent. Il est curieux que l'étude de la littérature n'aborde pas ce point. Cela peut être dû au fait qu'il existe également très peu d'études observationnelles.

5.2.2. Informations supplémentaires étayées éventuelles

L'étude de la littérature n'a pas inclus le NICE 2013 Upd. 2021 sur "*Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management*", qui contient des avis sur l'utilisation des antipsychotiques chez les jeunes (avis NICE 1.3.16 – 1.3.19).

En ce qui concerne les troubles du comportement chez les personnes présentant une déficience intellectuelle, il existe un NICE Key Therapeutic Topic (KTT) *Psychotropic medicines in people with learning disabilities whose behaviour challenges* NICE/KTT 2017 Upd 2019. L'utilisation d'antipsychotiques dans ce groupe cible y est abordée à plusieurs reprises. Il se peut que les KTT n'aient pas été inclus parce que le thème de la déficience intellectuelle n'a pas été retenu dans l'étude de la littérature. C'est dommage, car le groupe cible reçoit souvent des antipsychotiques. Un autre guide de pratique spécifiquement destiné aux médecins d'institutions, et dans lequel l'utilisation des antipsychotiques en cas de déficience intellectuelle est un sujet : <https://nvavg.nl/prescribing-van-psychofarmaca/>.



5.2.3. Avis sur les éventuelles incohérences entre les données et la pratique

En ce qui concerne les mineurs, le choix du moyen par la pratique est largement conforme aux conclusions de l'étude de la littérature. Cependant, la fréquence et la durée des prescriptions d'antipsychotiques hors indication en Belgique pour les jeunes avec et sans déficience intellectuelle et pour les adultes avec déficience intellectuelle sont préoccupantes, surtout dans le contexte des résultats de l'étude de la littérature concernant les effets indésirables. Les antipsychotiques sont régulièrement prescrits avant que toutes les options thérapeutiques aient été épuisées, comme le décrivent divers guides de pratique du NICE (voir ci-dessus).

Il est également fréquent que des antipsychotiques soient prescrits aux enfants de moins de 6 ans, pour des indications telles que l'insomnie et les troubles du comportement. Les recherches sur ce sujet étant minimales, il nous semble opportun de mettre en garde contre cette évolution.

Un autre signal que nous pensons avoir remarqué en clinique est que la clozapine est de plus en plus prescrite hors indication à des jeunes et des adultes présentant une déficience intellectuelle pour l'indication « troubles du comportement ». En chiffres absolus, ce n'est peut-être pas spectaculaire. Cependant, l'évolution est inquiétante si l'on considère le manque de preuves, les effets indésirables de la clozapine et le fait que les médecins généralistes des établissements n'ont pas toujours la formation nécessaire pour en assurer le suivi.

Il faut espérer qu'une bonne diffusion des conclusions de l'étude de la littérature et de la réunion de consensus permettra de sensibiliser les collègues qui prescrivent des antipsychotiques hors indication.

5.2.4. Réponses aux questions en suspens

Il n'a pas été répondu à la question « Quelles sont les indications des antipsychotiques chez les enfants et les adolescents jusqu'à 16 ans ? », peut-être parce que les auteurs de l'étude de la littérature ne considèrent pas que ces indications relèvent de la compétence des médecins de première ligne, et ce, à juste titre. Néanmoins, l'ajout d'un synopsis des indications chez les jeunes (et chez les personnes présentant une déficience intellectuelle) pourrait apporter une valeur ajoutée en encourageant une utilisation plus prudente et une diminution plus rapide.

5.2.5. Extraits des données de la littérature citées par l'expert

Le jury estime qu'il est intéressant de mentionner des extraits des données de la littérature citées par l'expert.

Revisie NVAVG standaard: voorschrijven van psychofarmaca

<https://nvavg.nl/wp-content/uploads/2016/12/2016-Voorschrijven-van-psychofarmaca-webversie.pdf> (extraits)

(traduction du néerlandais)



Recommandation : L'utilisation de produits psychopharmaceutiques chez les enfants et les jeunes doit être strictement indiquée, et l'utilisation chronique doit être évitée.

Collaboration avec un psychiatre

En règle générale, le psychiatre joue le rôle de consultant (il conseille le médecin s'occupant d'handicapés mentaux et le scientifique du comportement). Le moment et l'opportunité de cette consultation dépendent de l'expérience du médecin s'occupant d'handicapés mentaux et de la complexité du cas. On pensera aux tableaux psychiatriques complexes suivants, dont la liste n'est pas exhaustive : comportement suicidaire, troubles bipolaires, dépression sévère et psychose, syndromes psychiatriques ne répondant pas au traitement standard, avant de commencer un traitement par clozapine, lithium, etc. Si l'on choisit de traiter les problèmes psychiatriques des enfants et des jeunes par des médicaments, il est recommandé de consulter un pédopsychiatre. Dans le cas de problèmes très complexes, une décision conjointe peut être prise pour permettre au psychiatre de jouer un rôle dans le traitement.

Utilisation psychopharmacologique chez les enfants et les jeunes présentant une déficience intellectuelle

L'utilisation chronique de produits psychopharmaceutiques par les enfants et les jeunes, avec ou sans déficience intellectuelle, semble augmenter plutôt que diminuer. L'utilisation de produits psychopharmaceutiques est associée à divers facteurs, notamment le sexe masculin et la présence de problèmes comportementaux tels que l'agressivité et les comportements impulsifs (Doan 2014, Scheifes 2013). Il s'agit d'une évolution inquiétante compte tenu du manque d'études sur l'efficacité et les effets à long terme sur la santé et le développement.

L'antipsychotique rispéridone s'est révélé efficace dans certaines études lorsqu'il est utilisé pendant de courtes périodes. Il est enregistré aux Pays-Bas pour le traitement à court terme (< 6 semaines) des problèmes de comportement. En cas d'utilisation à long terme, le risque d'effets indésirables tels que la prise de poids est élevé. L'augmentation de la prolactine et la diminution des hormones sexuelles sont également des effets indésirables ayant des effets potentiellement néfastes à long terme (Roke 2012, Van der Nagel 2011).

Des produits psychopharmaceutiques sont souvent prescrits aux enfants et aux jeunes autistes pour combattre des symptômes tels que l'anxiété et la surstimulation, mais là encore, il n'existe aucune preuve de leur efficacité à long terme. Sur le site www.kenniscentrum-kjp.nl, on peut trouver des informations sur l'utilisation des produits psychopharmaceutiques chez les enfants et sur les protocoles de traitement de diverses pathologies. L'utilisation de produits psychopharmaceutiques chez les enfants et les jeunes doit être réservée à des indications strictes.

Recognition and management of psychosis and schizophrenia in children and young people: summary of NICE guidance (extraits)

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)

Orientation vers les soins primaires en cas de psychose possible

Lorsqu'un enfant ou un jeune présente des symptômes psychotiques transitoires ou atténués (tels que des hallucinations ou des syndromes confusionnels possibles ou fugaces) ou d'autres expériences suggérant une possible psychose, il faut l'orienter sans délai vers un service de santé mentale spécialisé, tel qu'un service de santé mentale pour enfants et adolescents ou un service d'intervention



précoce pour les psychoses (14 ans ou plus) qui devra l'évaluer. (Basé sur l'expérience et l'opinion du GDG (Guideline Development Group/ Groupe d'élaboration des lignes directrices))

Options de traitement des symptômes insuffisants pour poser un diagnostic de psychose ou de schizophrénie

Lorsque des symptômes psychotiques transitoires ou atténués ou d'autres changements de l'état mental associés à la détresse, à une altération durable du fonctionnement ou à un comportement de recherche d'aide de la part de l'enfant ou du jeune (ou de son parent ou de son aidant) ne suffisent pas à établir un diagnostic de psychose ou de schizophrénie

- Envisagez une thérapie cognitivo-comportementale individuelle avec ou sans intervention familiale, et
- Proposez les traitements recommandés dans le guide de pratique du NICE pour les personnes souffrant de troubles anxieux, de troubles de la personnalité, de dépression ou d'abus de substances.

Ne proposez pas de médicaments antipsychotiques :

- Pour des symptômes psychotiques ou des changements d'état mental qui ne sont pas suffisants pour poser un diagnostic de psychose ou de schizophrénie, ou
- Dans le but de diminuer le risque de psychose.

Choix de l'antipsychotique

Ce choix doit être fait par les parents ou les aidants d'enfants plus jeunes, ou avec le jeune et ses parents ou aidants, et les professionnels de santé. Fournissez des informations adaptées à l'âge et discutez des avantages probables et des effets indésirables possibles de chaque médicament, notamment :

- Métaboliques (y compris la prise de poids et le diabète)
- Extrapyrémidiaux (y compris l'akathisie, la dyskinésie et la dystonie)
- Cardiovasculaires (y compris l'allongement de l'intervalle QT)
- Hormonaux (y compris une augmentation de la prolactine plasmatique)
- Autres (y compris des expériences subjectives désagréables).

Comment utiliser les antipsychotiques oraux ?

Avant de commencer un traitement antipsychotique, effectuez les examens de base suivants et enregistrez 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 poids 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 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 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 personnes atteintes de schizophrénie présentent un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires que la population générale.

5.3. Conclusion du jury

5.3.1. 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 !

5.3.2. 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 5.3.3.).

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*).

5.3.3. 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 (littérature : 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 (littérature : 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.



Partie 6. Monitoring

Questions pour le jury :

1. Quels sont les paramètres médicaux à surveiller ? Seulement cliniques ou aussi à l'aide d'exams techniques (en laboratoire) ?
2. Quelle devrait être la fréquence de ces monitorings ?
3. Quel est le rôle des différentes professions en soins de santé dans le suivi de ces traitements avec les antipsychotiques ?





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

6.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Pour les recommandations ou les commentaires concernant un monitoring ou un suivi particulier pendant la phase de réduction progressive du traitement antipsychotique, le groupe bibliographique renvoie à la section "5.2 Réduction progressive/arrêt des antipsychotiques pour les SCPD" ou la section "5.5 Réduction progressive/arrêt des antipsychotiques pour l'insomnie". (Voir [2.3.1.1.](#) pour SCPD et [4.3.1.1.](#) pour insomnie)

Suivi des antipsychotiques pour le traitement des SCPD

APA 2016, AUS 2016, NICE 2018 et IRE 2019 soulignent l'importance ou recommandent une révision régulière de la titration de l'antipsychotique et/ou de la poursuite du traitement.

- AUS 2016 recommande de réévaluer le traitement toutes les 4 à 12 semaines.
- NICE 2018 recommande une révision du traitement antipsychotique toutes les 6 semaines.
- APA 2016 ne donne des recommandations formelles que pour la révision du traitement lorsque les patients ressentent un effet indésirable clinique. APA 2016 estime que si la réponse clinique est insuffisante, le traitement doit être arrêté dans les 4 semaines. En cas de réponse partielle à un traitement antipsychotique, une titration plus poussée de la dose peut être indiquée.
- IRE 2019 mentionne pour les substances psychotropes que le traitement doit être régulièrement revu, sans formuler de moment précis pour la révision initiale ou de fréquence de révision. IRE 2019 propose néanmoins de réexaminer au moins tous les six mois la personne atteinte de démence qui a subi au moins deux tentatives infructueuses de sevrage d'un antipsychotique et qui nécessite un traitement d'entretien continu avec un antipsychotique.

Des mesures des SCPD doivent être effectuées à l'aide d'outils avec de fortes propriétés psychométriques (AUS 2016). L'utilisation de mesures quantitatives peut être utile dans la détection des réponses longitudinales (APA 2016).

Les révisions doivent inclure l'enregistrement des changements en matière de cognition et des symptômes cibles, ainsi que le monitoring des effets indésirables, y compris le syndrome métabolique (APA 2016, AUS 2016).

APA 2016 recommande en outre que les patients avec une démence reçoivent un plan de traitement global documenté, qui inclut des interventions non pharmacologiques ou pharmacologiques, centrées sur la personne, le monitoring des paramètres physiologiques (comme le poids ou la pression artérielle), les tests sur les lieux de soins (glucose capillaire), les essais de laboratoire, et toute autre



information individuelle sur les besoins, désirs, préférences et valeurs pour donner un soin global centré sur la personne.

Suivi de l'antipsychotique lors du traitement du délire

NICE 2010 : Aucune recommandation n'a été formulée dans ce guide de pratique.

SIGN 2019 : les antipsychotiques prescrits pour le délire doivent être révisés sur base journalière et arrêtés dès que la situation clinique le permet, typiquement après 1 à 2 jours.

NHG 2014 : En situations de crise, halopéridol jusque 10 mg/24 heures, évaluer toutes les heures si l'agitation motrice et/ou l'anxiété sont suffisamment contrôlées. Si le délire ne se résout pas, ajuster le traitement pharmacologique ou évaluez plus avant pour rechercher d'autres causes sous-jacentes.

Suivi de l'antipsychotique dans le traitement de l'insomnie

EUR 2017, WOREL 2018, USA 2016, Canada 2018 : Aucune recommandation n'est formulée dans ces guides de pratique.

6.1.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient pas de données sur ce point.

6.1.2. Avis de l'expert (Bouckaert 2022) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

Le monitoring doit être suffisamment détaillé. Il commence par une revue régulière et multidisciplinaire de la médication au cours de laquelle l'indication du produit pharmaceutique en question doit être examinée d'un œil critique et une justification de la (poursuite de la) prescription doit figurer dans le dossier du patient.

Outre l'indication, nous devons être attentifs au monitoring de la durée de la prescription, de l'arrêt (progressif) de la prise du médicament ainsi qu'à l'action et aux effets indésirables du produit. Il faut effectuer un monitoring clinique mais également assurer le suivi des paramètres.

6.1.2.1. Paramètres cliniques

6.1.2.1.1. Indication

Lorsque des antipsychotiques sont prescrits en l'absence de trouble psychiatrique grave, il s'agit essentiellement d'emplois hors indication que le médecin prescripteur a la possibilité d'utiliser en vertu de la liberté thérapeutique. Toutefois, la raison de ce choix doit être clairement indiquée dans le dossier médical. Nous vous renvoyons aux publications suivantes qui tentent d'encourager les bonnes pratiques pour la prescription hors indication en général :

- Rapport KCE 252 Bs : Pistes pour mieux encadrer l'usage 'off-label' des médicaments [Pistes pour mieux encadrer l'usage 'off-label' des médicaments | KCE \(fgov.be\)](#)

Traduction de l'anglais : Le choix de la thérapie relève avant tout de la responsabilité du médecin. L'utilisation de médicaments hors indication est couverte par le principe légalement



reconnu de la liberté thérapeutique. L'utilisation hors indication est légale si le médicament est prescrit comme le ferait tout médecin normalement prudent, compétent et diligent placé dans les mêmes circonstances. Pour évaluer cela, la base scientifique joue un rôle important. En outre, les médecins sont tenus d'informer explicitement le patient à l'avance.

- Study on off-label use of medicinal products in the EU https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use.pdf
- Declaration of good off-label use practice https://www.braincouncil.eu/wp-content/uploads/2017/08/GOLUP_Declaration.pdf

6.1.2.1.2. Durée de la prescription

Le groupe bibliographique attire, à juste titre, l'attention sur l'importance de prescrire à titre temporaire les antipsychotiques pour les indications en question. Ceci vaut aussi pour la prescription d'halopéridol en cas de syndrome confusionnel. Le risque de dyskinésie tardive lorsqu'on n'arrête pas la prise d'un antipsychotique (de première génération) comme l'halopéridol est d'ailleurs six fois plus élevé chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes (Kane 1988).

6.1.2.1.3. Monitoring lors de l'arrêt (progressif)

- Il convient d'éviter ***l'arrêt brutal*** sauf si une urgence médicale le justifie. Il peut par exemple être nécessaire d'arrêter brutalement la clozapine (en cas d'agranulocytose). Le groupe bibliographique avait déjà décrit ce danger (« adverse reactions related to withdrawal of antipsychotics – remarks regarding clozapine », i.e. cholinergic rebound & rebound psychosis). Ce que le groupe bibliographique n'avait pas décrit, par contre, c'est la catatonie à la suite du sevrage (« withdrawal catatonia ») qui survient en général dans les deux semaines suivant l'arrêt brutal des benzodiazépines mais qui est aussi constatée dans la pratique clinique et qui est décrite dans la littérature lors de l'arrêt brutal des antipsychotiques, en particulier la clozapine (Lander 2018).
- ***Monitoring lors de l'arrêt progressif*** : un comportement prescripteur de qualité doit se caractériser par un arrêt progressif et prudent. Horowitz et al. (2021) ont décrit quelques principes pertinents pour la diminution ou l'arrêt des antipsychotiques (Horowitz 2021). Ils proposent une diminution hyperbolique plutôt que linéaire des antipsychotiques, ce qui rend la réduction du blocage des récepteurs de D2 moins brutale et réduit le risque de rechute et/ou de développement de symptômes psychotiques (de nouveau en cas d'utilisation hors indication).

6.1.2.1.4. Action (réaction partielle/réaction/rémission)

En fonction de l'indication, il convient d'assurer le suivi de mesures de résultat spécifiques afin de savoir si le recours à l'antipsychotique engendre une réaction (partielle) ou une rémission.

6.1.2.1.5. Effets indésirables

Détection via l'anamnèse et un examen clinique. Dans le texte bibliographique, il est indiqué à juste titre qu'il est préférable que les cliniciens ne prescrivent pas d'antipsychotiques s'ils ne sont pas prêts à surveiller les enfants (traités avec ces produits) pour détecter d'éventuels effets indésirables. Ce principe ne vaut d'ailleurs pas uniquement pour ce groupe cible mais pour toutes les tranches d'âge, indépendamment de l'indication des antipsychotiques (usage conforme à l'indication ou hors indication).



- Pour les troubles du mouvement induits par les antipsychotiques (akathisie, dyskinésie, dystonie ou parkinsonisme), différentes échelles sont disponibles en fonction du type de trouble.
- Pour les effets indésirables induits par les antipsychotiques, c'est généralement le poids/l'IMC, le périmètre abdominal, la tension artérielle et le résultat de prises de sang ciblées (cholestérol/triglycérides/glycémie à jeun) qui font l'objet d'un suivi.

6.1.2.2. Examens (de laboratoire) techniques

Voir exemple issu de la pratique dans le tableau 10.



Tableau 10. Exemple issu de la pratique (UPC KU Leuven 2020) de paramètres à surveiller cliniquement et techniquement lors de la prescription d'antipsychotiques. Schéma basé sur la littérature et l'opinion d'experts (Cahn 2008, De Hert 2011b, De Hert 2011c, De Hert 2009, De Hert 2012, Hasan 2017, Martens 2018, Stroup 2018)

	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



6.1.3. Conclusion du jury

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 10](#))

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)

6.2. Quelle devrait être la fréquence de ces monitorings ?

6.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Monitoring des antipsychotiques

APA 2016 : Des recommandations spécifiques au sujet du timing de monitoring en laboratoire n'ont pas été développées pour les sujets avec une démence traités à l'aide d'une médication antipsychotique.

Les éléments suivants sont suggérés sur base des sujets atteints de schizophrénie :

- Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) : au moins tous les 6 mois chez les patients gériatriques (American Psychiatric Association 2004).
- Suivi de la pression artérielle, du poids, de l'indice de masse corporelle (IMC), tour de taille, glucose à jeun, profil lipidique à jeun, anamnèse personnelle et familiale : valeurs initiales pour les sujets recevant une médication antipsychotique.
- Anamnèse personnelle et familiale et tour de taille tous les ans.
- Pression artérielle et glucose plasmatique à jeun, après 12 semaines, et tous les ans.
- Profil lipidique après 12 semaines et tous les 5 ans.
- Poids avec calcul de l'IMC chaque mois pendant 3 mois, ensuite tous les trimestres.



- Le suivi de l'hémoglobine A1c peut remplacer le taux de glucose à jeun.

Aucune autre information n'a été retrouvée dans d'autres guides de pratique concernant le monitoring des antipsychotiques chez l'adulte.

Des informations spécifiques concernant les paramètres cliniques et physiologiques à suivre ainsi que le schéma temporel pour le monitoring chez l'enfant est mentionné par CAMASA 2011. Voir les tableaux récapitulatifs du monitoring et l'outil pratique pour le monitoring métabolique (figures 6, 7 et 8).

- Après la première année de monitoring, CAMESA 2011 suggère de répéter les tests de laboratoire chaque année chez des patients stables avec un examen physique normal, et lorsque les tests de laboratoire précédents sont normaux. Les gestes d'examen physiques sont effectués lors de toutes les visites de suivi en tant que partie des soins de routine.
- Au vu des preuves d'effets indésirables métaboliques chez les enfants traités par SGA, ainsi que les séquelles à long terme de ces problèmes, CAMESA 2011 estime que le monitoring de tous les enfants sous SGA est justifié.

6.2.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient pas de données sur ce point.

6.2.2. Avis de l'expert (Bouckaert 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

Voir [tableau 10](#).

6.2.3. Conclusion du jury

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 10](#).

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 [5.3.3](#).



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 ?

6.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

AUS 2016 recommande formellement **la formation des professionnels de la santé** à l'utilisation correcte du médicament destiné au contrôle du comportement. Les professionnels de la santé doivent être à même d'évaluer les risques associés aux antipsychotiques, en particulier chez des personnes éventuellement déshydratées ou physiquement malades.

Ils doivent comprendre les effets cardio-respiratoires des antipsychotiques, être formés au sujet de la nécessité de titrer le dosage en fonction des effets, du besoin de suivi des signes vitaux, de la nécessité de placer en position de sécurité les sujets ayant reçu cette médication, et être familiarisé et entraîné à l'utilisation du matériel de ressuscitation.

NICE 2018 et APA 2016 proposent également des interventions psychologiques renforcées, **y compris la formation du personnel**, l'éducation individualisée sur base interpersonnelle, le soutien des dispensateurs de soins, et l'utilisation appropriée de méthodes non pharmacologiques qui semblent réduire l'utilisation de traitements antipsychotiques chez des personnes avec une agitation liée à la démence.

6.3.2. Avis de l'expert (Bouckaert 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

1) Le médecin

1. Hors indication : discuter avec le patient (et/ou son représentant légal) (cf. 6.1.2.) 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 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.

6.3.3. Conclusion du jury

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.



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

Questions pour le jury :

1. En cas de symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) ?
2. En cas de délire ?
3. En cas d'agitation ?
4. En cas d'insomnie ?





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) ?

7.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

7.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

L'approche des patients à domicile et en soins résidentiels pour la prise en charge des SCPD

Aucune information sur des approches particulières des patients n'a été retrouvée dans le guide de pratique APA 2016. Les recommandations d'IRE 2019 s'appliquent à tous les milieux qui fournissent des soins aux adultes atteints de démence.

AUS 2016 recommande de référer à un service spécialisé pour la prise en charge des SCPD chez les sujets avec des symptômes modérés à sévères qui impliquent un risque pour eux-mêmes ou les autres. AUS 2016 suggère un modèle de prise en charge basé sur la sévérité des symptômes. Ce modèle recommande la prise en charge en maison de repos et de soins si la démence s'accompagne de SCPD sévères comme une dépression grave, une agitation sévère, la psychose ou des cris.

NICE 2018 met en garde au sujet du risque accru de délire chez des sujets avec une démence et admis à l'hôpital.

Le comité de NICE 2018 a recherché des interventions spécifiques permettant d'améliorer les soins hospitaliers chez des personnes vivant avec une démence. Aucune recommandation n'a été formulée, étant donné qu'aucune intervention n'a fait preuve de quelque avantage cohérent pour les patients ou les aidants proches. Le comité estime qu'une unité de gériatrie convient habituellement mieux que des services hospitaliers généraux. Ils admettent que l'approche correcte consiste à prendre les éléments de meilleurs soins retrouvés dans les unités spécialisées et de les appliquer à toutes les unités de gériatrie.

NICE 2018 insiste sur les besoins :

- De transmettre l'information (plans de soins et de soutien) entre les différents contextes de soins (soins à domicile, hospitaliers, en communauté et résidentiels) ;
- De réévaluer les besoins et souhaits des sujets (y compris tous les plans de soins et de soutien) après chaque transition.



7.1.1.2. Que disent les études ?

Aucune étude n'est disponible pour cet item.

7.1.2. Avis de l'expert

7.1.2.1. Peeters (Peeters 2022) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

Prise en charge à domicile et en maison de repos (Girard 2014, CBIP 2015e, Thomas 2005)

La plupart des personnes âgées préfèrent rester le plus longtemps possible chez elles. Il semble donc indispensable d'examiner s'il est possible d'organiser ou de maintenir les soins à domicile dans des conditions acceptables tant pour la personne que pour son/ses aidant(s).

Il existe une grande hétérogénéité de situations parmi les aidants familiaux des malades souffrant de démence, selon la nature des difficultés auxquelles ils sont confrontés et selon le fardeau qu'ils ressentent. Dans l'ensemble, les difficultés des aidants ne sont pas liées directement à l'altération cognitive des malades mais à leurs troubles du comportement, leur dépendance ainsi qu'au stress généré par les aléas et dangers rencontrés. La vulnérabilité de l'aidant principal d'un malade souffrant de démence vivant à domicile est une notion reconnue. Elle est liée à deux types de facteurs : d'une part, les conséquences de la maladie démentielle sur l'aidant et, d'autre part, les difficultés qui naissent chez l'aidant lui-même, parce qu'il est parfois âgé, parfois malade, en particulier dépressif, et que de multiples facteurs psychologiques tels que l'angoisse et la culpabilité interfèrent avec ce qu'il vit ou parce qu'il est en perte d'entourage social.

Le soutien et l'information aux aidants est crucial.

Faire comprendre comment la démence conduit à des symptômes psychocomportementaux et comment répondre à ces comportements anormaux peut être bénéfique pour les membres de la famille. Cette psychoéducation aide les proches à apporter de manière la plus juste possible des soins à leur proche et à mieux s'adapter aux situations difficiles.

Apprendre comment gérer le stress, qui est parfois considérable, est essentiel. Le soutien psychologique aux aidants peut être individualisé ou s'intégrer à des formations ou groupes de parole, comme dans certaines cliniques de la mémoire ou des lieux de rencontre spécifiques pour aidants de personnes souffrant de démence. Ces aides extérieures apparaissent plus efficaces lorsqu'elles sont mises en place de façon précoce.

Le maintien de bonnes relations interpersonnelles entre l'aidant et son proche apparaît dès lors être le gage d'une bonne relation d'aide dans la durée.

Des mesures environnementales peuvent également être prises. Le meilleur environnement pour une personne souffrant de démence est celui qu'il perçoit comme sécurisant et rassurant à un stade donné de sa maladie, dans lequel il trouve les aides et les soins que son état requiert, où les facteurs de stress sont limités et où il peut recevoir un soutien affectif.

Si le domicile ne permet plus d'assurer un environnement suffisamment sécurisé pour le malade ou son aidant, le transfert dans une institution adaptée est souvent préférable à un traitement médicamenteux.

Si les troubles constatés ne peuvent pas être gérés de façon rapidement sécurisante, il est recommandé d'hospitaliser le patient dans un service spécialisé. Il est préférable de ne pas attendre



trop longtemps avant de l'organiser, afin d'éviter autant que possible un recours précipité aux urgences qui représente un facteur de stress supplémentaire.

Au niveau hospitalier, une unité de (psycho)gériatrie convient habituellement mieux que des services hospitaliers généraux. Les institutions psychiatriques sont parfois insuffisamment équipées pour un diagnostic et un traitement somatique plus spécifique.

Dans un premier temps, il faut évaluer le plus objectivement possible les symptômes avec des outils adaptés. L'outil le plus utilisé dans la pratique clinique est l'Inventaire Neuropsychiatrique (Neuropsychiatric Inventory ou NPI). C'est un inventaire de douze symptômes parmi les plus courants au cours de la maladie d'Alzheimer, mais aussi d'autres démences, qui évalue leur fréquence et leur sévérité, ainsi que le fardeau ressenti par l'aidant ou le professionnel. Il existe des versions adaptées pour les aidants (NPI ou NPI réduit (NPI-R), l'équipe soignante (NPI-ES), ce qui le rend utilisable dans la plupart des environnements. Cette évaluation peut être faite isolément par les aidants, pour être discutée par la suite avec un professionnel de santé dans le cadre d'une relation de soins.

L'évaluation globale doit être structurée et personnalisée. Elle permet d'apporter rapidement des solutions efficaces en fonction du degré d'urgence. Il faut repérer par ordre de priorité : les facteurs d'urgence et de dangerosité puis les comorbidités somatiques et psychiatriques et ensuite les facteurs prédisposants. Par la suite, la situation sera examinée dans sa totalité.

La nécessité d'un recueil d'informations anamnestiques et actuelles concernant le patient fait partie intégrante de la démarche diagnostique et du bilan préthérapeutique. Pour favoriser la transmission des informations et ainsi éviter l'isolement des aidants et des professionnels face aux troubles, il est recommandé d'appliquer trois principes :

- un recueil écrit des informations qui doivent être rassemblées dans un dossier pour faciliter leur traçabilité et leur transmission ;
- il est utile qu'un interlocuteur désigné, éventuellement une personne référente, rassemble ces informations afin de faciliter leur transmission ;
- les différents professionnels en charge du patient doivent échanger et/ou se rencontrer pour discuter de ces informations et participer ensemble à l'adaptation de la prise en charge.

C'est après une analyse lucide et non précipitée de l'ensemble de ces besoins que les aidants et les professionnels peuvent, en tenant compte des souhaits du patient, déterminer avec lui quel est a priori le meilleur lieu de vie. Malgré ces précautions préalables, tout changement d'environnement représente un stress pour le patient et un temps d'adaptation est en général nécessaire, d'une durée variable individuellement.

Les SCPD sont des facteurs favorisant l'entrée de la personne en institution, indépendamment du stade de sévérité du déficit cognitif. C'est une étape qui ne peut se concevoir comme un échec faute de meilleure solution. Elle a pour objectif de procurer au patient un environnement de vie et de soins adapté à sa perte d'autonomie, rassurant et sécurisant pour lui et son entourage.

Non préparée à l'avance, précipitée dans une situation de crise, elle peut représenter pour le patient un stress supplémentaire qui peut au contraire favoriser l'émergence de nouveaux troubles psychocomportementaux et qui peut aggraver sa souffrance. Elle ne doit pas non plus être différée inutilement, ce qui ferait perdre au patient des chances de réadaptation. Elle fait partie intégrante du plan de soins.

En maison de repos, il est tout d'abord indispensable de prévoir un encadrement personnel suffisant et une infrastructure adaptée. Ensuite, la formation des professionnels passe par le « savoir-être » avec le patient atteint de démence, et le « savoir-faire » dans diverses situations comportementales et relationnelles. Ces éléments de « savoir-être » et de « savoir-faire » sont à la base de l'approche dite de « bientraitance ». Le soignant apprend à se centrer sur la personne et non sur l'acte en lui-même.



La formation des professionnels et leur organisation en pluridisciplinarité ont un impact positif sur l'évolution à court terme des troubles du comportement.

Diverses prises en charge peuvent également être proposées de façon individuelle ou collective. La stimulation cognitive, les interventions par évocation du passé, les thérapies de validation, les interventions corporelles et la stimulation sensorielle entre autres peuvent diminuer l'agitation, malheureusement parfois avec une durée d'efficacité limitée au temps de l'activité.

Des traitements pharmacologiques peuvent également être utilisés lorsque les traitements non pharmacologiques sont d'efficacité insuffisante, notamment quand la sévérité des SCPD met en danger le patient, altère son fonctionnement ou est une menace ou une source importante de souffrance pour son entourage. Il semble important que le personnel soignant en connaisse tant l'indication que les limites pour les utiliser en synergie avec les mesures non médicamenteuses.

La prise en charge globale, nécessairement centrée sur la personne et interdisciplinaire n'est pas plus coûteuse que les soins engagés pour traiter de façon juxtaposée les diverses pathologies. (Thomas 2009)

7.1.2.2. De Cock (De Cock 2022) (*traduction* : *texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

7.1.2.2.1. Patients atteints de SCPD : approche à domicile versus approche dans une maison de repos et de soins

Le guide de pratique APA 2016 ne parle pas d'une approche différenciée pour les personnes présentant des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence selon qu'elles habitent chez elles ou séjournent dans une maison de repos et de soins.

7.1.2.2.1.1. Approche à domicile

Dispenser des soins aux personnes souffrant de démence dans un environnement familial, leur domicile, a un effet favorable sur leurs troubles du comportement mais parallèlement, cela représente une charge pour l'aidant proche qui n'est pas un dispensateur de soins professionnel.

La conclusion des experts de l'APA en 2016 indique uniquement que ce sont surtout des personnes atteintes de démence obtenant en général un faible résultat à l'inventaire neuropsychiatrique (NPI) qui sont soignées à domicile. Nous constatons aussi qu'en cas de démence à un stade très avancé, les soins à domicile restent encore possibles si cette condition est remplie. Souvent des troubles du comportement amènent la famille, les dispensateurs de soins et les médecins généralistes à traiter de manière symptomatique les patients avec une faible dose de psychotrope. Quand les troubles du comportement s'aggravent et que les médicaments ne permettent plus de contrôler la situation, les personnes atteintes de SCPD sont orientées vers des soins spécialisés pour une mise au point et une médication. En nous basant sur la Cochrane Database Systemic Review de 2012 (Moniz 2012), nous pouvons affirmer qu'assister l'aidant proche en lui prodiguant du soutien et une formation influence positivement la qualité des soins et sa capacité à faire face. Par ailleurs, les auteurs de cette revue estiment aussi que les besoins des personnes démentes doivent être bien identifiés. Toutefois, quelques années plus tard, Feast et al. ont affirmé que les besoins psychologiques des aidants proches, les sentiments négatifs et la honte devaient aussi être pris en compte. Si l'aidant proche peut mieux comprendre les modifications du comportement de la personne atteinte de démence, on perçoit un changement d'attitude : il considère que les troubles du comportement sont une charge pertinente. À ce propos, l'aidant proche doit clairement se voir attribuer le rôle qu'il est en mesure d'assumer, rôle qui sera amené à évoluer au fil de la maladie et il doit pouvoir adopter de nouveaux modes de communication et une nouvelle organisation journalière. (Feast 2016)



7.1.2.2.1.2. Approche dans les maisons de repos et de soins

La différence est que le nombre de personnes atteintes de troubles du comportement est plus élevé dans les services spécialisés des maisons de repos et de soins. Dès lors, ces services font souvent appel au médecin généraliste pour traiter les troubles du comportement sur place ou via un avis spécialisé donné en ambulatoire. Toutefois lorsque les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) sont sévères, les soins peuvent être trop lourds là aussi. Le recours aux antipsychotiques peut alors augmenter. Une étude néerlandaise récente sur l'approche utilisée pour réduire l'usage des psychotropes dans l'étude PROPER I et II (Smeets 2020) n'a pas pu démontrer de résultat positif pour cette approche. Les résultats d'une étude menée en Australie en 2020 (Roe 2020) sur la sensibilisation et la formation du personnel soignant avec une attention particulière aux besoins des personnes atteintes de démence gagnent de plus en plus de terrain. Le guide de pratique australien AUS 2016 (Laver 2016) recommande de toujours consulter un spécialiste en cas de troubles graves du comportement. Il est conseillé aux maisons de repos et de soins d'orienter les personnes atteintes de SCPD graves vers une thérapie spécialisée en cas de dépression sévère, d'agitation sévère, de psychose ou de cris.

Dans les maisons de repos et de soins, l'introduction de formations pour les dispensateurs de soins permet de s'orienter davantage vers des approches non pharmacologiques, associées ou non à des médicaments. Transférer le patient dans un service spécialisé est uniquement nécessaire s'il existe une tendance à recourir à de multiples thérapies par psychotropes. On affirme toutefois que pour résoudre ce problème, il est préférable d'admettre le patient dans le service gériatrique d'un hôpital.

Cependant, le transfert dans un hôpital peut accroître le risque de confusion et de syndrome confusionnel.

7.1.2.2.1.3. Les comptes rendus et la communication, piliers de la réussite de la cogestion

Pour que le traitement et le suivi d'une personnes présentant des SCPD donnent de bons résultats, la structure où sont donnés les soins chroniques (domicile ou maison de repos et de soins) et le service qui prodigue des conseils doivent bien communiquer en passant des accords standard dans le cadre du briefing, en échangeant de la documentation, des rapports et éventuellement les dossiers médicaux qui s'y rapportent. Ceci est important tant pour les patients à domicile que pour ceux résidant dans une maison de repos et de soins. Dans ce contexte, la concertation sur la programmation précoce des soins est primordiale.

7.1.3. Conclusion du jury

En général, il estime 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 ?

7.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

7.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

NHG 2014 suggère de référer à un hôpital (non psychiatrique) en cas de :

- recherche, options de traitement et de soins ou sécurité insuffisantes à domicile ;
- effet insuffisant du concept de traitement ou besoin de gestion continue de la médication pendant plus d'une semaine ;
- patients avec la maladie de Parkinson ou une démence à corps de Lewy.

NHG 2014 met en garde contre un piège important selon lequel les patients sont adressés à une institution psychiatrique, souvent insuffisamment équipée pour un diagnostic et un traitement somatique correct.

Un hôpital général gériatrique est un environnement sûr, avec des bons soins somatiques et une attention particulière au traitement du délire.

Lors de l'admission à l'hôpital, SIGN 2019 et NHG 2014 conseillent de coder le dossier du patient pour souligner les épisodes de délire (risque accru de réadmission).

Lors du retour à domicile, SIGN 2019 recommande :

- Que le délire soit mentionné dans la lettre de sortie à l'intention de l'équipe de soins de première ligne.
- Que les patients soient réévalués par l'équipe de soins primaires.

SIGN 2019 comme NHG 2014 soulignent l'importance d'une liaison adéquate avec le patient, la famille/les aidants proches et les dispensateurs de soins aux sujets des mesures lors du retour à domicile.

NHG 2014 note clairement que le but après le retour à domicile est de réduire progressivement l'antipsychotique prescrit dès que possible.



NHG 2014 incite également à faire preuve de prudence lors de l'administration intraveineuse d'halopéridol à domicile.

7.2.1.2. Que disent les études ?

Aucune étude n'est disponible pour cet item.

7.2.2. Avis de l'expert (De Fruyt 2022) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

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.

7.2.3. Conclusion du jury

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 ?

7.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Aucune donnée relative à cet item ne ressort de l'étude de la littérature.



7.3.2. Avis de l'expert (De Fruyt 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

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 de la disponibilité d'un suivi infirmier et médical.

7.3.3. Conclusion du jury

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 ?

7.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

7.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Aucune information sur des approches particulières de patients n'a été retrouvée dans EUR 2017, WOREL 2018 ou USA 2016.

7.4.1.2. Que disent les études ?

Aucune étude n'est disponible pour cet item.

7.4.2. Avis de l'expert (Van Gastel 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

Aucune information sur des approches spécifiques à ces patients n'a été retrouvée dans les guides de pratique EUR 2017, WOREL 2018 et USA 2016.

Il n'existe pas d'analyse séparée de l'efficacité chez des adultes âgés. Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de nombreux médicaments diffèrent selon qu'il s'agit de jeunes ou de personnes âgées et des doses plus faibles sont souvent nécessaires.



Selon CANADA 2018, le risque de préjudice à la suite de l'utilisation d'antipsychotiques est plus élevé en cas d'utilisation de longue durée et chez une population plus âgée. Les auteurs citent comme risques potentiels de l'utilisation d'antipsychotiques chez des personnes plus âgées un risque accru de décès, d'accident vasculaire cérébral, de symptômes extrapyramidaux, de troubles de la marche et de chutes, de somnolence, d'œdèmes, d'infections des voies urinaires, de prise de poids et de diabète.

7.4.3. Conclusion du jury

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 incisifs (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

Rispéridone

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

Bibliographie





Guides de pratique sélectionnés

Antipsychotiques pour les SCPD

Abbreviation	Guideline
APA 2016	Reus VI, Fochtmann LJ, Eyster AE, et al.; The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. (Reus 2016)
AUS 2016	Guideline Adaptation Committee; Clinical; Practice Guidelines and Principles of Care for People with Dementia. (Dyer 2016)
NICE 2018	Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers; NICE guideline NG97. (NICE 2018)
IRE 2019	Department of Health; Appropriate prescribing of psychotropic medication for non-cognitive symptoms in people with dementia (NCEC National Clinical Guideline No. 21). (NCEC 2019)

Antipsychotiques pour le traitement du syndrome confusionnel

Abbreviation	Guideline
SIGN 2019	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); Risk reduction and management of delirium; SIGN publication no. 157. (Soiza 2019)
NICE 2010/upd 2019	DELIRIUM: diagnosis, prevention and management; NICE guideline CG103. (NICE 2019b)
NHG 2014	Eizenga WH, Dautzenberg PLJ, Eekhof JAH et al.; NHG-Standaard Delier. (Eizenga 2014)

Antipsychotiques et insomnie

Abbreviation	Guideline
EUR 2017	Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al.; European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. (Riemann 2017)
WOREL 2018	Cloetens H, Declercq T, Habraken H, Callens J et Van Gaste A ; Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne. (Cloetens 2018)
USA 2016	Qaseem A, Kansagara, Forcica MA, Cooke M, and Denberg TD, for the Clinical Guidelines Committee of the American College

	of Physicians; Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. (Qaseem 2016)
--	--

Déprescription des antipsychotiques

Abbreviation	Guideline
Canada 2018	Bjerre LM, Farrell B, Hogel M et al.; Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia. (Bjerre 2018)

Monitoring des antipsychotiques

Abbreviation	Guideline
CAMESA 2011	Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J for the CAMESA guideline group. Evidence-Based Recommendations for Monitoring Safety of Second Generation Antipsychotics in Children and Youth. (Pringsheim 2011)

Références

(Agar 2016) Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2017;177: 34-42.

(Alda 2016) Alda JA, Munoz-Samons D, Tor J, Merchan-Naranjo J, Tapia-Casellas C, Baeza I, et al. Absence of Change in Corrected QT Interval in Children and Adolescents Receiving Antipsychotic Treatment: A 12 Month Study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2016;26: 449-57.

(Al-Dhaher 2016) Al-Dhaher Z, Kapoor S, Saito E, Krakower S, David L, Ake T, et al. Activating and Tranquilizing Effects of First-Time Treatment with Aripiprazole, Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Youth. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2016;26: 458-70.

(Anderson 2014) Anderson SL, Vande Griend JP: Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:394-402.

(Bak 2019) Bak M, Weltens I, Bervoets C, e.a. The pharmacological management of agitated and aggressive behaviour: A systematic review and meta-analysis. *European Psychiatry* 2019; 57: 78-100.

(Ballard 2004) Ballard CG, Thomas A, Fossey J, Lee L, Jacoby R, Lana MM, et al. A 3-month, randomized, placebo-controlled, neuroleptic discontinuation study in 100 people with dementia: the neuropsychiatric inventory median cutoff is a predictor of clinical outcome. *The Journal of clinical psychiatry* 2004;65: 114-9.



- (Ballard 2005) Ballard C, Margallo-Lana M, Juszczak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2005;330: 874.
- (Ballard 2008) Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Jacoby R, et al. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS medicine* 2008;5: e76.
- (Belgium.be 2019) Belgium.be, informations et services officiels. Soins aux personnes âgées, selon le KCE Report 313 Performance of the Belgian health system-report 2019
- (Benoit 2005) Benoit M, Brocker P, Clement J-P et al. Les symptômes psychologiques et comportementaux de la démence : description et prise en charge, *Revue Neurologique (Paris)*, 2005; 161 : 3, 357-366
- (Bergh 2011) Bergh. Dementia antipsychotics and antidepressants discontinuation study (DESEP) [Discontinuation of antipsychotics and antidepressants among patients with dementia and BPSD living in nursing homes – a 24 weeks double blind RCT]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00594269 2011;(First received 15 January 2008).
- (Bervoets 2015) Bervoets C, Roelant E, De Fruyt J, e.a. Prescribing preferences in rapid tranquillisation: a survey in Belgian psychiatrists and emergency physicians. *BMC Research Notes* 2015; 8: 218.
- (Biscontri 2017) Biscontri RG, Jha S, Collins DM, Bugden S, Katz LY, Alessi-Severini S. Movement Disorders in Children and Adolescents Receiving Antipsychotic Pharmacotherapy: A Population-Based Study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2017;27: 892-6.
- (Bjerre 2018) Bjerre LM, Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, McCarthy L, et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2018;64: 17-27.
- (Bouckaert 2022) Bouckaert F. Het rationeel gebruik van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen. Juryvraag 6: Monitoring. Consensusvergadering RIZIV 12 mei 2022
- (Brayfield 2017) Brayfield A. *Martindale: the complete drug reference* (39th ed.). 2017.
- (Breder 2004) Breder CSR, Marcus R, al. e. Dose-ranging study of aripiprazole in patients with Alzheimer's dementia. 9th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. Philadelphia, PA 2004.
- (Breitbart 1996) Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *The American journal of psychiatry* 1996;153: 231-7.
- (Bridges-Parlet 1997) Bridges-Parlet S, Knopman D, Steffes S. Withdrawal of neuroleptic medications from institutionalized dementia patients: results of a double-blind, baseline-treatment-controlled pilot study. *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 1997;10: 119-26.



(Brodaty 2003) Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *The Journal of clinical psychiatry* 2003;64: 134-43.

(Brodaty 2005) Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. Risperidone for psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *International journal of geriatric psychiatry* 2005;20: 1153-7.

(Burry 2018) Burry L, Mehta S, Perreault MM, Luxenberg JS, Siddiqi N, Hutton B, et al. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;6: CD005594.

(Cahn 2008) Cahn W, Ramlal D, Bruggeman R, et al. Prevention and treatment of somatic complications arising from the use of antipsychotics. *Tijdschr Psychiatr.* 2008. 50(9), 579-591.

(Calsolaro 2021) Calsolaro V, Femmilella GD, Rogani S, Esposito S, Franchi R, Okoye C et al, Behavioral and Psychological symptoms in Dementia(BPSD) and the use of Antipsychotics *Pharmaceuticals* 2021, 4, 246

(Caroff 1988) Caroff S.N. and Mann S.C. : Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol. Bull.* 1988 ; 24(1) ; 25-9.

(CBIP 2015a) CBIP B. Geneesmiddelen en risico van tandcariës; Médicaments et risque de caries dentaires. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;April.

(CBIP 2015b) CBIP B. Geneesmiddelen die urineincontinentie kunnen bevorderen; Médicaments pouvant provoquer une incontinence urinaire. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;December.

(CBIP 2015c) CBIP B. Nieuwigheden 2009, stand van zaken 5 jaar later: dabigatran en rivaroxaban; vildagliptine; ulipristal; estradiol + diénogest; methylnaltrexon; paliperidon; rotigotine; abatacept en tocilizumab; rupatadine; Nouveautés 2009, état de la question 5 ans plus tard: dabigatran et rivaroxaban; vildagliptine; ulipristal; estradiol + diénogest; méthyl-naltrexone; palipéridone; rotigotine; abatacept et tocilizumab; rupatadine. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;January.

(CBIP 2015d) CBIP B. De Transparantiefiches: een update; Fiches de transparence : une mise à jour. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;December.

(CBIP 2015e) CBIP. Démence, 15 septembre 2015

(CBIP 2017a) CBIP B. Aripiprazol en compulsief gedrag; Aripiprazole et comportement compulsif. *Folia Pharmacotherapeutica* 2017;May.

(CBIP 2017b) CBIP B. Interacties tussen geneesmiddelen en alcohol; Interactions entre les médicaments et l'alcool. *Folia Pharmacotherapeutica* 2017;March.

(CBIP 2018a) CBIP B. Tremor van medicamenteuze oorsprong; Tremblements d'origine médicamenteuse. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018;January.

(CBIP 2018b) CBIP B. Olanzapine onder vorm van verlengde afgifte (olanzapinepamoaat) en postinjectiesyndroom; Olanzapine à libération prolongée (pamoate d'olanzapine) et syndrome post-injection. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018;November.



(CBIP 2019) CBIP B. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium; Répertoire Commenté des Médicaments 2019.

(Chen 2016) Chen MH, Lan WH, Hsu JW, Huang KL, Su TP, Li CT, et al. Risk of Developing Type 2 Diabetes in Adolescents and Young Adults With Autism Spectrum Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *Diabetes care* 2016;39: 788-93.

(Chen 2018) Chen MH, Pan TL, Hsu JW, Huang KL, Su TP, Li CT, et al. Risk of Type 2 Diabetes in Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *The Journal of clinical psychiatry* 2018;79.

(Chung 2019) Chung YS, Shao SC, Chi MH, Lin SJ, Su CC, Kao Yang YH, et al. Comparative cardiometabolic risk of antipsychotics in children, adolescents and young adults. *European child & adolescent psychiatry* 2020.

(Cloetens 2018) Cloetens H, Declercq T, Habraken H, Callens J, Van Gastel A. Aanpak van slaapklachten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn. *Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne*. EBM PracticeNet Werkgroep 2018.

(Cohen-Mansfield 1999) Cohen-Mansfield J, Lipson S, Werner P, Billig N, Taylor L, Woosley R. Withdrawal of haloperidol, thioridazine, and lorazepam in the nursing home: a controlled, double-blind study. *Archives of internal medicine* 1999;159: 1733-40.

(Cohrs 2004) Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z et al.: Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Jul;174(3):421-429.

(Cohrs 2008) Cohrs S: Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs*. 2008;22(11):939-962.

(Constant 2013) Constant E. : Clinical stakes when switching from one antipsychotic to another. *Encephale*. 2013; Dec;39(6) ; 439-44.

(Constant 2022) Constant E. L'usage rationnel des antipsychotiques en dehors des troubles psychiatriques sévères. Introduction générale aux antipsychotiques. Consensusvergadering RIZIV 12 mei 2022

(Correll 2010) Correll C.U. : From receptor pharmacology to improved outcomes: individualizing the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Euro. Psychiatry*. 2010; Jun;25 Suppl 2 ; S12-21.

(De Cock 2018) De Cock AM, Perkisas S, Verhoeven V, Vandewoude M, Fransen E, Remmen R. The impact of cognitive impairment on the physical ageing process. *Aging Clin Exp Res*. 2018 Nov;30(11):1297-1306. doi: 10.1007/s40520-018-1016-8. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30078097.

(De Cock 2022) De Cock AM. Veiligheid/ongewenste effecten van antipsychotica. Aanpak van afbouw van antipsychotica. Aanpak van patiënten in thuissituatie tov woonzorgcentrum bij gedrags- en psychologische symptomen in kader van dementie (BPSD). Consensusvergadering RIZIV 12 mei 2022

(De Deyn 1999) De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999;53: 946-55.



(De Deyn 2004) De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, Jeandel C, Hay DP, Feldman PD, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry* 2004;19: 115-26.

(De Deyn 2005) De Deyn P, Jeste DV, Swanink R, Kostic D, Breder C, Carson WH, et al. Aripiprazole for the treatment of psychosis in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology* 2005;25: 463-7.

(De Fruyt 2004) De Fruyt J, Demyttenaere K. Rapid tranquilization: new approaches in the emergency treatment of behavioral disturbances. *European Psychiatry* 2004; 19: 243-449.

(De Fruyt 2022) De Fruyt J. Het rationeel gebruik van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen: delirium en agitatie. Consensusvergadering RIZIV 12 mei 2022

(De Hert 2009) De Hert M, Dekker JM, Wood D, et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). 2009. *Eur Psychiatry*, 24(6), 412-424.

(De Hert 2011a) De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, Mercken V, Peuskens J, Sweers K, et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2011;199: 99-105.

(De Hert 2011b) De Hert M, Cohen D, Bobes J, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry*. 2011. 10(2), 138-151.

(De Hert 2011c) De Hert M, Correll C, Bobes J, et al (2011). Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011; 10(1), 52-77.

(De Hert 2012) De Hert M, Detraux J, Van Winckel H, et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrin*, 2012, 8, 114-126.

(Deberdt 2005) Deberdt WG, Dysken MW, Rappaport SA, Feldman PD, Young CA, Hay DP, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2005;13: 722-30.

(Devanand 2011) Devanand DP, Pelton GH, Cunqueiro K, Sackeim HA, Marder K. A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot discontinuation trial following response to haloperidol treatment of psychosis and agitation in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry* 2011;26: 937-43.

(Devanand 2012) Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, Andrews HF, Sultzer DL, de la Pena D, et al. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine* 2012;367: 1497-507.

(Doan 2014) Doan T(1), Ware R, McPherson L, van Dooren K, Bain C, Carrington S, Einfeld S, Tonge B, Lennox N. Psychotropic medication use in adolescents with intellectual disability living in the



community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Jan;23(1):69-76. doi: 10.1002/pds.3484. Epub 2013 Aug 8.

(Dyer 2016) Dyer SM, Laver K, Pond CD, Cumming RG, Whitehead C, Crotty M. Clinical practice guidelines and principles of care for people with dementia in Australia. *Australian family physician* 2016;45: 884-9.

(Eizenga 2014) Eizenga WH, Dautzenberg PL, Eekhof JAH, Scholtes ABJ, Van Venrooij MH, Verduin MM, et al. NHG-Standaard Delier. *Huisarts Wet* 2014;57: 184-93.

(Feast 2016) Feast, A., Orrell, M., Charlesworth, G., Melunsky, N., Poland, F., & Moniz-Cook, E. (2016). Behavioural and psychological symptoms in dementia and the challenges for family carers: Systematic review. *British Journal of Psychiatry*, 208(5), 429-434. doi:10.1192/bjp.bp.114.153684

(Findlay 1989) Findlay DJ, Sharma J, McEwen J, al. e. Double-blind controlled withdrawal of thioridazine treatments in elderly female inpatients with senile dementia. *International journal of geriatric psychiatry* 1989;4: 115-20.

(Flockhart 2021) Flockhart DA, Thacker, D., McDonald, C., Desta, Z. The Flockhart Cytochrome P450 Drug-Drug Interaction Table. Division of Clinical Pharmacology, Indiana University School of Medicine (Updated 2021). <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/>

(FMS 2019) FMS. Kortdurend antipsychotica gebruik. Federatie Medisch Specialisten 2019.

(Girard 2014) Girard A. Place des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge de la démence chez les patients âgés, hébergés en soins de longue durée : étude observationnelle rétrospective réalisée au sein de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Canada, Thèse présentée pour l'obtention du doctorat en pharmacie, 2014

(Golder 2011) Golder S, Loke YK, Bland M. Meta-analyses of adverse effects data derived from randomised controlled trials as compared to observational studies: methodological overview. *PLoS medicine* 2011;8: e1001026.

(Grover 2011) Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *Journal of psychosomatic research* 2011;71: 277-81.

(Grover 2016) Grover S, Mahajan S, Chakrabarti S, Avasthi A. Comparative effectiveness of quetiapine and haloperidol in delirium: A single blind randomized controlled study. *World journal of psychiatry* 2016;6: 365-71.

(Han 2004) Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004;45: 297-301.

(Hasan 2017) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia - a short version for primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2017. 21(2), 82-90. doi:10.1080/13651501.2017.1291839

(Hill 2019) Hill J, Clerc D. Gestion des antipsychotiques dans le traitement des SCPD en UCDG, Annexe 4 du document « Gestion médicamenteuse, UCDG – 2ème édition », Montréal, 2019



(Horowitz 2021) Horowitz MA, Jauhar S, Natesan S, et al. A method for tapering antipsychotic treatment that may minimize the risk of relapse. *Schizophrenia Bulletin* 2021. 47(4),1116-1129.

(Hu 2004) Hu H DW, Yang H. A prospective random control study: comparison of olanzapine and haloperidol in senile delirium. *Chongqing Medical Journal* 2004 2004;8: 1234-7.

(Hulshof 2019) Hulshof TA, Zuidema SU, van Meer PJK, Gispen-de Wied CC, Luijendijk HJ. Baseline imbalances and clinical outcomes of atypical antipsychotics in dementia: A meta-epidemiological study of randomized trials. *International journal of methods in psychiatric research* 2019;28: e1757.

(Hulshof 2020) Hulshof TA, Zuidema SU, Gispen-de Wied CC, Luijendijk HJ. Run-in periods and clinical outcomes of antipsychotics in dementia: A meta-epidemiological study of placebo-controlled trials. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2020;29: 125-33.

(Jensen 2018) Jensen KG, Gartner S, Correll CU, Ruda D, Klauber DG, Stentebjerg-Olesen M, et al. Change and dispersion of QT interval during treatment with quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: results from the TEA trial. *Psychopharmacology* 2018;235: 681-93.

(Jensen 2019) Jensen KG, Correll CU, Ruda D, Klauber DG, Decara MS, Fagerlund B, et al. Cardiometabolic Adverse Effects and Its Predictors in Children and Adolescents With First-Episode Psychosis During Treatment With Quetiapine-Extended Release Versus Aripiprazole: 12-Week Results From the Tolerance and Effect of Antipsychotics in Children and Adolescents With Psychosis (TEA) Trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2019;58: 1062-78.

(Jeon 2021) Jeon SM, Park S, Kwon S, Kwon JW. Association Between Antipsychotic Treatment and Neurological Adverse Events in Pediatric Patients: A Population-Based Cohort Study in Korea. *Front Psychiatry* 2021;12: 668704.

(Kane 1988) Kane JM, Woerner M & Lieberman J. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. *J Clin Psychopharmacol.* 1988 Aug; 8(4 Suppl):52S-56S.

(Karsten 2017) Karsten J, Hagenauw LA, Kamphuis J et al.: Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol.* 2017;31(3):327-337.

(Katz 1999) Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *Risperidone Study Group. The Journal of clinical psychiatry* 1999;60: 107-15.

(Kennedy 2005) Kennedy J, Deberdt W, Siegal A, Micca J, Degenhardt E, Ahl J, et al. Olanzapine does not enhance cognition in non-agitated and non-psychotic patients with mild to moderate Alzheimer's dementia. *International journal of geriatric psychiatry* 2005;20: 1020-7.

(Khaledi-Paveh 2021) Khaledi-Paveh B., Maazinezhad S., Rezaie L, et al.:Treatment of chronic insomnia with atypical antipsychotics: results from a follow-up study. *Sleep Sci.* 2021;14(1):27-32.

(Kim 2010) Kim SW, Yoo JA, Lee SY, Kim SY, Bae KY, Yang SJ, et al. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. *Human psychopharmacology* 2010;25: 298-302.



- (Kishi 2016) Kishi T, Hirota T, Matsunaga S, Iwata N. Antipsychotic medications for the treatment of delirium: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2016;87: 767-74.
- (Krystal 2010) Krystal AD: Antidepressant and Antipsychotic Drugs. *Sleep Med Clin.* 2010;5(4):571-589.
- (Kurlan 2007) Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007;68: 1356-63.
- (Lander 2018) Lander M, Bastiampillai T & Sareen J. Review of withdrawal catatonia: what does this reveal about clozapine? *Transl Psychiatry.* 2018 Jul 31;8(1):139.
- (Laver 2016) Laver K, Cumming RG, Dyer SM, Agar MR, Anstey KJ, Beattie E, Brodaty H, Broe T, Clemson L, Crotty M, Dietz M, Draper BM, Flicker L, Friel M, Heuzenroeder LM, Koch S, Kurrle S, Nay R, Pond CD, Thompson J, Santalucia Y, Whitehead C, Yates MW. Clinical practice guidelines for dementia in Australia. *Med J Aust.* 2016 Mar 21;204(5):191-3. doi: 10.5694/mja15.01339. PMID: 26985848.
- (Lee 2005) Lee KU, Won WY, Lee HK, Kweon YS, Lee CT, Pae CU, et al. Amisulpride versus quetiapine for the treatment of delirium: a randomized, open prospective study. *International clinical psychopharmacology* 2005;20: 311-4.
- (Leucht 2013) Leucht S., Cipriani A., Spineli L. et al. : Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia : a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013; 382; 951-62.
- (Lin 2008) Lin CJ SF, Fang CK, Chen HW, Lai YL. An open trial comparing haloperidol with olanzapine for the treatment of delirium in palliative and hospice center cancer patients. *Journal of Internal Medicine of Taiwan* 2008;19: 346-54.
- (Ma 2014) Ma H, Huang Y, Cong Z, Wang Y, Jiang W, Gao S, et al. The efficacy and safety of atypical antipsychotics for the treatment of dementia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2014;42: 915-37.
- (Maglione 2011) Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.
- (Maneeton 2013) Maneeton B, Maneeton N, Srisurapanont M, Chittawatanarat K. Quetiapine versus haloperidol in the treatment of delirium: a double-blind, randomized, controlled trial. *Drug design, development and therapy* 2013;7: 657-67.
- (Martens 2018) Martens N, Destoop M, Goossens B, et al. Somatic and pharmacological nurse care in 2b-teams in Flanders: a cross-sectional explorative study. *Tijdschr Psychiatr*, 2018. 60(6), 374-385.
- (Milano 2017) Milano W., Colletti C., Capasso A. Hyperprolactinemia induced by antipsychotics: from diagnosis to treatment approach. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2017; 17(1) ; 38-55.
- (Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec 2014) Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Approche pharmacologique visant le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence, 2014



(Mintzer 2006) Mintzer J, Greenspan A, Caers I, Van Hove I, Kushner S, Weiner M, et al. Risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer disease: results from a prospective clinical trial. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2006;14: 280-91.

(Mintzer 2007) Mintzer JE, Tune LE, Breder CD, Swanink R, Marcus RN, McQuade RD, et al. Aripiprazole for the treatment of psychoses in institutionalized patients with Alzheimer dementia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of three fixed doses. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2007;15: 918-31.

(Moniz 2012) Moniz Cook ED, Swift K, James I, Malouf R, De Vugt M, Verhey F. Functional analysis-based interventions for challenging behaviour in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD006929. doi: 10.1002/14651858.CD006929.pub2. PMID: 22336826.

(Montebello 2017) Montebello ME, Brett J: Misuse and Associated Harms of Quetiapine and Other Atypical Antipsychotics. *Curr Top Behav Neurosci.* 2017;34:125-139.

(Monti 2004) Monti JM, Monti D: Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. *Sleep Med Rev.* 2004;8(2):133-148.

(Monti 2017) Monti JM, Torterolo P, Pandi Perumal SR: The effects of second generation antipsychotic drugs on sleep variables in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Sleep Med Rev.* 2017;33:51-57.

(Moretti 2005) Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G. Olanzapine as a possible treatment of behavioral symptoms in vascular dementia: risks of cerebrovascular events. A controlled, open-label study. *Journal of neurology* 2005;252: 1186-93.

(NCEC 2019) Department of Health. Appropriate prescribing of psychotropic medication for non-cognitive symptoms in people with dementia (NCEC National Clinical Guideline No. 21). NCEC National Clinical Guideline 2019.

(Neufeld 2019) Neufeld KJ, Needham DM, Oh ES, Wilson LM, Nikooie R, Zhang A, et al. Antipsychotics for the Prevention and Treatment of Delirium. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews* 2019.

(NICE 2010) NICE. Delirium: prevention, diagnosis and management. Clinical guideline. National Institute for Health and Care Excellence 2010.

(NICE 2018) NICE. Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) NICE 2018.; 2018.

(NICE 2019b) NICE. Delirium: prevention, diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) NICE 2019.; 2010.

(Pagsberg 2017) Pagsberg AK, Jeppesen P, Klauber DG, Jensen KG, Ruda D, Stentebjerg-Olesen M, et al. Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: the multicentre, double-blind, randomised tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial. *The lancet Psychiatry* 2017;4: 605-18.



(Paleacu 2008) Paleacu D, Barak Y, Mirecky I, Mazeh D. Quetiapine treatment for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients: a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. *International journal of geriatric psychiatry* 2008;23: 393-400.

(Patel 2017) Patel A, Chan W, Aparasu RR, Ochoa-Perez M, Sherer JT, Medhekar R, et al. Effect of Psychopharmacotherapy on Body Mass Index Among Children and Adolescents with Bipolar Disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2017;27: 349-58.

(Peeters 2022) Peeters A. Les symptômes psychologiques et comportementaux de la démence (SPCD). Consensusvergadering RIZIV 12 mei 2022

(Pileggi 2016) Pileggi D.J., Cook A.M. : Neuroleptic Malignant Syndrome. *Ann. Pharmacother.* 2016; 50(11) ; 973-981.

(Pillay 2017) Pillay J, Boylan K, Carrey N, Newton A, Vandermeer B, Nuspl M, et al. First- and Second-Generation Antipsychotics in Children and Young Adults: Systematic Review Update. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews* 2017.

(Pringsheim 2011) Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second generation antipsychotics in children and youth. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Académie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent* 2011;20: 218-33.

(Qaseem 2016) Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of internal medicine* 2016;165: 125-33.

(Rainer 2007) Rainer M, Haushofer M, Pfolz H, Struhal C, Wick W. Quetiapine versus risperidone in elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: efficacy, safety and cognitive function. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2007;22: 395-403.

(Rajesh 2020) Rajesh R Tampi , Deenna J, Tampi, Kathleen Rogers & Suganthi Alagarsamy; *Neurodegenerative disease management editoria* 2020

(Ray 2019) Ray WA, Stein CM, Murray KT, Fuchs DC, Patrick SW, Daugherty J, et al. Association of Antipsychotic Treatment With Risk of Unexpected Death Among Children and Youths. *JAMA psychiatry* 2019;76: 162-71.

(Reus 2016) Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. *The American journal of psychiatry* 2016;173: 543-6.

(Richelle) Richelle L, Dugas E. Pour un bon usage des neuroleptiques, Fedito Bxl

(Riemann 2017) Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of sleep research* 2017;26: 675-700.

(Roe 2020) Roe J, Coulson S, Ockerby C, Hutchinson AM. Staff perceptions of caring for people exhibiting behavioural and psychological symptoms of dementia in residential aged care: A cross-sectional survey. *Australas J Ageing.* 2020;39:237–243. <https://doi.org/10.1111/ajag.12734>



- (Roke 2012) Roke Y, van Harten, PN Buitelaar JK, Tenback D, de Rijke YB, Boot AM. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and testosterone levels in boys. *Horm Res Paediatric*. 2012; 235-240
- (Ruths 2008) Ruths S, Straand J, Nygaard HA, Aarsland D. Stopping antipsychotic drug therapy in demented nursing home patients: a randomized, placebo-controlled study--the Bergen District Nursing Home Study (BEDNURS). *International journal of geriatric psychiatry* 2008;23: 889-95.
- (Sackett 1996) Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72
- (Satterlee 1995) Satterlee W, Burns P, Hamilton S, Tran P, Tollefson GD. A clinical update on olanzapine treatment in schizophrenia and in elderly Alzheimer's disease patients. *Psychopharmacol Bull* 1995;31.
- (Savaskan 2006) Savaskan E, Schnitzler C, Schroder C, Cajochen C, Muller-Spahn F, Wirz-Justice A. Treatment of behavioural, cognitive and circadian rest-activity cycle disturbances in Alzheimer's disease: haloperidol vs. quetiapine. *The international journal of neuropsychopharmacology* 2006;9: 507-16.
- (Scheifes 2013) Scheifes A(1), de Jong D, Stolker JJ, Nijman HL, Egberts TC, Heerdink ER. Prevalence and characteristics of psychotropic drug use in institutionalized children and adolescents with mild intellectual disability. *Res Dev Disabil*. 2013 Oct;34(10):3159-67. doi: 10.1016/j.ridd.2013.06.009. Epub 2013 Jul 23.
- (Schneider 2006) Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine* 2006;355: 1525-38.
- (Schoemakers 2019) Schoemakers RJ, van Kesteren C, van Rosmalen J, Eussen M, Dieleman HG, Beex-Oosterhuis MM. No Differences in Weight Gain Between Risperidone and Aripiprazole in Children and Adolescents After 12 Months. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2019;29: 192-6.
- (Schroeck 2016) Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clinical therapeutics* 2016;38: 2340-72.
- (Seigneurie 2016) Seigneurie A.S., Sauvanaud F., Limosin F. : Dyskinésies tardives induites par les antipsychotiques : données actuelles sur leur prévention et prise en charge. *Encephale*. 2016 ; Jun; 42(3) ; 248-54
- (SIGN 2019) SIGN. Risk reduction and management of delirium. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2019.
- (Smeets 2020) Smeets CHW, Smalbrugge M, Koopmans RTCM, Nelissen-Vrancken MHJMG, van der Spek K, Teerenstra S, Gerritsen DL, Zuidema SU. Can the PROPER intervention reduce psychotropic drug prescription in nursing home residents with dementia? Results of a cluster-randomized controlled trial. *Int Psychogeriatr*. 2021 Jun;33(6):577-586. doi: 10.1017/S1041610220000629. Epub 2020 May 20. PMID: 32431251.
- (Soiza 2019) Soiza RL, Myint PK. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 157: Guidelines on Risk Reduction and Management of Delirium. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2019;55.



(Steyaert 2022) Steyaert J. Het rationeel gebruik van antipsychotica buiten ernstige psychiatrische aandoeningen. Consensusvergadering RIZIV 12 mei 2022

(Street 2000) Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. Archives of general psychiatry 2000;57: 968-76.

(Streim 2004) Streim JE, Breder C, Swanink R, al. e. Flexible dose aripiprazole in psychosis of alzheimer's dementia. American Psychiatric Association Annual Meeting; New York, 2004.

(Streim 2008) Streim JE, Porsteinsson AP, Breder CD, Swanink R, Marcus R, McQuade R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole for the treatment of psychosis in nursing home patients with Alzheimer disease. The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry 2008;16: 537-50.

(Stroup 2018) Stroup TS, & Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. World Psychiatry, 2018. 17(3), 341-356. doi:10.1002/wps.20567

(Sultzer 2008) Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. The American journal of psychiatry 2008;165: 844-54.

(Tahir 2010) Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V, Muthuvelu P, Chapple S, Phillips B, et al. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. Journal of psychosomatic research 2010;69: 485-90.

(Tampi 2016) Tampi RR, Tampi DJ, Balachandran S, Srinivasan S. Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risks from meta-analyses. Ther Adv Chronic Dis. 2016 Sep;7(5):229-45. doi: 10.1177/2040622316658463. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27583123; PMCID: PMC4994396.

(Tariot 2006) Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Mintzer JE, Street J, Copenhaver M, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry 2006;14: 767-76.

(Tassniyom 2010) Tassniyom K, Paholpak S, Tassniyom S, Kiewyoo J. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangkaet 2010;93: 729-34.

(Thomas 2005) Thomas P, Hazif-Thomas C, Delagnes V et al. La vulnérabilité de l'aidant principal des malades déments à domicile. L'étude Pixel, Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement, septembre 2005, vol 3, n°3: 207-220

(Thomas 2009) Thomas P. Symptômes Psychologiques et Comportementaux de la Démence (SPCD): les comprendre, les évaluer, les prévenir..., La Revue francophone de gériatrie et de gérontologie, octobre 2009, Tome XVI, N°158, 430-431

(Thompson 2016) Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. Sleep medicine 2016;22: 13-7.



(Van de Castele 2022) Van de Castele M. Cijfers over de antipsychotica. Consensusvergadering RIZIV 12 mei 2022

(Van der Nagel 2011) Handleiding SumID-Q, Meetinstrument voor het in kaart brengen van Middelengebruik bij mensen met een lichte verstandelijke beperking. 2011. Van der Nagel J.E.L., Kiewik M., Didden R., de Jong, C.A.J. NISPA, Nijmegen. (ISBN Nummer 9789080687301)

(Van Gastel 2022) Van Gastel A. Het gebruik van antipsychotica bij insomnia. Consensusvergadering RIZIV 12 mei 2022

(Van Leeuwen 2018) Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel ML, De Sutter AI, Vander Stichele R, Declercq T, et al. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. The Cochrane database of systematic reviews 2018;3: CD007726.

(van Reekum 2002) van Reekum R, Clarke D, Conn D, Herrmann N, Eryavec G, Cohen T, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the discontinuation of long-term antipsychotics in dementia. International psychogeriatrics 2002;14: 197-210.

(Verhey 2006) Verhey FR, Verkaaik M, Lousberg R. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation in elderly patients with dementia: results of a randomized controlled double-blind trial. Dementia and geriatric cognitive disorders 2006;21: 1-8.

(Vredeveld 2019) Vredeveld EJ, Hulshof TA, Zuidema SU, Luijendijk HJ. Subjective Versus Objective Outcomes of Antipsychotics for the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms Associated with Dementia. CNS drugs 2019;33: 933-42.

(Wolf 2016) Wolf A, Leucht S, Pajonk FG. Do antipsychotics lead to cognitive impairment in dementia? A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2017 Apr;267(3):187-198. doi: 10.1007/s00406-016-0723-4. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27530185..

(Xing 2017) Xing S, Lee TA. Increased Risk of Diabetes Among 6-24-Year-Olds Using Second Generation Antipsychotics. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2017;27: 782-91.

(Yeh 2019) Yeh TC, Tzeng NS, Li JC, Huang YC, Hsieh HT, Chu CS, et al. Mortality Risk of Atypical Antipsychotics for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Meta-Analysis, Meta-Regression, and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of clinical psychopharmacology 2019;39: 472-8.

(Yoon 2016) Yoon Y, Wink LK, Pedapati EV, Horn PS, Erickson CA. Weight Gain Effects of Second-Generation Antipsychotic Treatment in Autism Spectrum Disorder. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2016;26: 822-7.

(Yunusa 2019) Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Eguale T. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. JAMA network open 2019;2: e190828.

(Zhai 2016) Zhai Y, Yin S, Zhang D. Association between Antipsychotic Drugs and Mortality in Older Persons with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 2016 Mar 31;52(2):631-9. doi: 10.3233/JAD-151207. PMID: 27031490.



(Zhong 2004) Zhong XTP, Minkwitz MC, Devine NA, Mintzer J. Quetiapine for the treatment of agitation in elderly institutionalized patients with dementia: a randomized, double-blind trial. 56th Institute in Psychiatric Services (IPS); Atlanta GA 2004.

(Zhong 2007) Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, Minkwitz MC, Devine NA. Quetiapine to treat agitation in dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Current Alzheimer research* 2007;4: 81-93.