

Prescrire les antipsychotiques

Propriétés et modalités d'utilisation

Chez le même éditeur

Du même auteur

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

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

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

Autres ouvrages

Guide de thérapeutique 2015, par L. Perlemuter, G. Perlemuter. 2014, 8^e édition, 2432 pages.

Les thérapies familiales systémiques, par K. Albernhe, T. Albernhe. Collection « Médecine et psychothérapie ». 2014, 4^e édition, 336 pages.

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

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

Manuel de psychiatrie, sous la direction de J.-D. Gelfi, F. Rouillon 2012, 2^e édition, 816 pages.

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

Dictionnaire médical (version électronique et atlas anatomique inclus), coordonné par J. Quevauvilliers. 2009, 8^e édition, 1224 pages.

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

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

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

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

Collection « Abrégés de médecine »

Prescrire les antipsychotiques

Propriétés et modalités d'utilisation

Nicolas Franck

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

Fabien Fromager

Pharmacien

Florence Thibaut

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



ELSEVIER
MASSON



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

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

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

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

© 2015, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ISBN : 978-2-294-74633-8

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

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex.
www.elsevier-masson.fr

Abréviations

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

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

Préface

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

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

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

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

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

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

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

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

Pierre Thomas

Professeur de Psychiatrie

CHRU de Lille, Université Droit et Santé de Lille

Table des matières

Abréviations	V
Préface	VII

I Généralités

1 Introduction	3
2 Historique	7

II Données pharmacologiques

3 Classifications des antipsychotiques	13
Classification selon les effets cliniques	13
Classification selon la structure chimique	17
Antipsychotiques de première génération (APG) (17).	
Antipsychotiques de seconde génération (ASG) (22).	
4 Modes d'action des antipsychotiques	25
Hypothèse dopaminergique de la schizophrénie	25
Rappel sur les voies dopaminergiques	26
Voie mésolimbique (26). Voie mésocorticale (27).	
Voie nigro-striée (27). Voie tubéro-infundibulaire (28).	
Effets biochimiques des antipsychotiques	28
Effets sur le système dopaminergique (29). Effets sur le système	
sérotoninergique (31). Effets sur le système glutamatergique et les	
récepteurs de type NMDA (32). Effets sur le système cholinergique	
nicotinique (33). Spécificités des antipsychotiques atypiques (34).	
Affinité des antipsychotiques pour les autres types de récepteurs (39).	
Étude du taux d'occupation des récepteurs	40
Pharmacocinétique	43
Pic plasmatique et biodisponibilité (43). Demi-vie (47).	
Métabolisme (48). Liaison aux protéines plasmatiques (51).	
Détermination des taux plasmatiques des antipsychotiques (51).	
Équivalence de doses forme orale/forme à action prolongée (52).	

III Données cliniques

5 Effets thérapeutiques des antipsychotiques	57
Efficacité des antipsychotiques dans le traitement	
de la schizophrénie	58
Antipsychotiques de première génération et antipsychotiques	
de seconde génération (58). Traitement de la schizophrénie	
résistante (71). Traitement des formes négatives et positives	
de la schizophrénie (74).	
Efficacité des antipsychotiques dans les troubles psychotiques	
autres que la schizophrénie	82
Syndrome schizophréniforme (82). Délires chroniques	
non schizophréniques (82).	

Efficacité des antipsychotiques dans les troubles bipolaires	82
Indications et efficacité des antipsychotiques en dehors de la schizophrénie, des autres troubles psychotiques et des troubles bipolaires	88
Troubles psychotiques et agitation dans les démences (89). Épisode dépressif majeur (90). Troubles du comportement (91). Anxiété (91). Troubles envahissants du développement (TED) (91). Tics et syndrome de Gilles de la Tourette (92). Troubles du comportement et symptômes psychotiques chez le parkinsonien (92). Troubles obsessionnels compulsifs (93).	
6 Effets indésirables des antipsychotiques	101
Effets indésirables neurologiques	101
Effets extrapyramidaux précoces (103). Effets extrapyramidaux tardifs (108). Épilepsie (112). Céphalées (114). Accidents vasculaires cérébraux (114).	
Effets métaboliques et endocriniens	115
Prise de poids (115). Mécanismes de la prise de poids (116). Diabète (126). Dyslipidémies (130). Effets endocriniens (132).	
Effets indésirables psychiques et cognitifs	136
Effets indésirables psychiatriques (136). Effets cognitifs (137).	
Effets indésirables neurovégétatifs	139
Effets anticholinergiques (139). Autres effets neurovégétatifs (140).	
Effets indésirables cardiaques	142
Effets hématologiques	147
Effets digestifs, hépatiques et biliaires	148
Effets respiratoires	149
Effets dermatologiques	149
Effets oculaires	150
Syndrome de sevrage	152
Tératogénéicité	152

IV Utilisation pratique

7 Recommandations concernant l'utilisation des antipsychotiques dans la schizophrénie	163
Recommandations de l'American Psychiatric Association (APA) quant à la conduite du traitement	166
Recommandation de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry	169
Choix posologiques (172). Surveillance du traitement (173). Remarques concernant les recommandations consensuelles (176).	
8 Prescription des antipsychotiques en pratique courante	181
Utilisation des antipsychotiques dans la schizophrénie	181
Utilisation des antipsychotiques dans le trouble bipolaire	187
Les antipsychotiques en dehors du traitement de la schizophrénie et du trouble bipolaire	192
Index des notions	197
Index des substances actives et des médicaments	205