

ANNÉE 2016

N° 20

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Clément PASQUIER

Présentée et soutenue publiquement le 26 mai 2016

Usage des antipsychotiques

en psychiatrie de liaison au CHU de Nantes

*Etude rétrospective monocentrique pharmacoépidémiologique portant sur
l'année 2012 au CHU de Nantes*

Président : Mme Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie – Praticien Hospitalier

Membres du jury : Monsieur Jean-Marie VANELLE, Professeur de Psychiatrie – Praticien Hospitalier
Monsieur Samuel BULTEAU, Psychiatre – Praticien Hospitalier
Mme Anne HAIE, Docteur en Pharmacie

Remerciements

Monsieur Samuel Bulteau,

Vous m'avez proposé un sujet de thèse des plus passionnants et, depuis ces deux ans où ensemble nous sommes sur ce projet, cela a toujours été un réel plaisir de travailler avec vous. Je ne vous serai jamais assez reconnaissant pour le temps passé, les conseils, connaissances et encouragement que vous avez pu m'apporter tout au long de ce travail.

Monsieur Jean-Marie Vanelle,

Je vous remercie de votre accueil durant mon stage, ces six mois ont été très formateurs. Je vous remercie également d'avoir accepté la codirection de cette thèse.

Monsieur Alain Pineau,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury, pour votre pédagogie et votre disponibilité, veuillez accepter mes profonds remerciements.

Madame Anne Haie,

Je vous remercie de juger mon travail, ceci est également l'occasion de vous remercier une nouvelle fois pour ces six mois de stage officinal. Ce temps passé avec vous a grandement contribué à ma formation de pharmacien.

Je tiens à remercier également Caroline Vigneau, qui a permis à cette thèse d'aboutir de par ses conseils avisés.

Mes proches,

Je remercie Matthieu Guerin pour le temps passé à relire ce travail.

Un grand merci à mes parents. Ces quelques lignes sont l'occasion de les remercier pour leur confiance et leur soutien infailible.

Julie, ta présence à mes côtés m'a permis d'arriver au bout de ce projet. De nouveaux arrivent, et c'est avec joie et empressement que je les attends.

Aux copains,

De pharmacie ou non, vous avez fait ce que je suis. Les souvenirs sont nombreux, puisse l'avenir en créer tout autant !

Sommaire

Remerciements	1
Sommaire.....	3
Introduction	6
1. Psychiatrie de liaison.....	8
1.1. Objectifs.....	8
1.2. Définition	9
1.3. Place actuelle	10
1.4. Acteurs	10
1.5. Patients	10
1.6. Organisation au CHU de Nantes.....	11
1.6.1. Présentation du CHU de Nantes.	11
1.6.2. Articulation.....	12
1.6.3. Organisation actuelle	13
1.7. Conclusion.....	15
2. Antipsychotiques.....	16
2.1. Introduction	16
2.1.1. Historique	16
2.1.2. Définition.....	17
2.1.3. Indications	17
2.1.4. Classification.....	19
2.2. Mécanisme d'action	22
2.2.1. Voies dopaminergiques.....	22
2.2.2. Mécanisme d'action des antipsychotiques de seconde génération	24
2.3. Effets indésirables	28
2.3.1. Syndrome extrapyramidal.....	28
2.3.2. Dyskinésies tardives	29
2.3.3. Risque cardio métabolique	31
2.3.4. Risques thromboemboliques et d'embolie pulmonaire	34
2.3.5. Sédation.....	35
2.3.6. Hyperprolactinémie et effets sexuels	36
2.3.7. Syndrome atropinique	36
2.3.8. Hypotension orthostatique	37
2.3.9. Risques d'AVC (accident vasculaire cérébrale)	37

2.3.10.	Syndrome malin des antipsychotiques de première génération	38
2.3.11.	Allongement de l'espace QT	38
2.3.12.	Epilepsie	40
2.3.13.	Agranulocytose	41
2.4.	Contre-indication	42
2.5.	Précautions d'emploi.....	43
2.6.	Métabolisme enzymatique	44
2.7.	Pratique clinique	45
2.7.1.	Délai d'action.....	45
2.7.2.	Formes à libération prolongée	45
2.7.3.	En cas d'échec	46
2.8.	Principales molécules utilisées	47
2.8.1.	Cyamémazine	47
2.8.2.	Halopéridol	48
2.8.3.	Loxapine	50
2.8.4.	Rispéridone.....	51
2.8.5.	Olanzapine.....	52
2.8.6.	Clozapine	53
2.8.7.	Aripiprazole	54
2.8.8.	Quétiapine.....	55
3.	Etude réalisée en psychiatrie de liaison	56
3.1.	Matériel et méthode	56
3.1.1.	Objectifs et critères de jugement.....	56
3.1.2.	Méthodologie	56
3.1.3.	Population étudiée	57
3.1.4.	Déroulement de l'étude	57
3.1.5.	Outil d'évaluation de l'étude.....	58
3.1.6.	Saisie et traitement des données.....	59
3.1.7.	Aspects administratifs et réglementaires	60
3.2.	Résultats	61
3.2.1.	Caractéristiques générales de la population étudiée	61
3.2.2.	Prévalence des antipsychotiques	62
3.2.3.	Prévalence des patients selon la catégorie de diagnostic	63
3.2.4.	Services de soins somatiques	64
3.2.5.	Intervention du psychiatre à l'issue de la première consultation	65
3.2.6.	Molécules antipsychotiques prescrites lors de la première consultation	69
3.2.7.	Analyse de tendances de prescription de médicaments selon une catégorie de diagnostic par une analyse factorielle de correspondance.	76
3.3.	Analyse et discussion.....	80
3.3.1.	Forces et faiblesses de l'étude	80
3.3.2.	Usages des antipsychotiques	82

3.3.3. Action du psychiatre selon les pathologies rencontrées	85
3.3.4. Utilisation des antipsychotiques au CHU de Nantes.....	91
3.3.5. Incidence du pharmacien d'officine dans la prise en charge d'un patient sous antipsychotiques.....	104
Conclusion	105
Tables des matières.....	108
Table des tableaux	112
Table des figures	113
Annexes	114
Bibliographie.....	120

Introduction

La découverte des antipsychotiques au milieu du XXème siècle a permis une avancée déterminante dans la prise en charge et dans la qualité de vie des patients atteints de psychose. Leur usage s'est peu à peu diversifié et a eu un impact positif sur les symptômes psychiatriques mais aussi sur la mortalité dans cette population (1).

Les traitements antipsychotiques induisent intrinsèquement des effets indésirables (métaboliques, neurologiques, sédation...). Ils sont à prendre en compte d'autant plus que, d'une manière générale, les patients à morbidité psychiatrique ont plus de risque de déclarer certains problèmes somatiques que la population générale. Par exemple, il existe des facteurs génétiques dans la schizophrénie et les troubles bipolaires qui multiplient par 2 ou 3 le risque cardiovasculaire (2). A cela s'ajoute le vieillissement de la population, augmentant les risques d'intolérance des médicaments. La question des spécificités de maniement et la balance bénéfice/risque des traitements chez des publics nécessitant un traitement psychotrope mais présentant des vulnérabilités somatiques doit être évoquée. Un des lieux de soin où se pose cette question avec le plus d'acuité est l'hôpital général où les patients peuvent présenter une souffrance psychiatrique de différentes origines : pathologie psychiatrique au long cours préexistante, pathologie et traitement somatique pouvant eux-mêmes entraîner des déséquilibres psychiatriques. A ce jour, peu d'études sur la prévalence d'usage des antipsychotiques à l'hôpital général ont été réalisées.

Interface entre psychiatrie et somatique, la psychiatrie de liaison permet un aperçu de l'usage des médicaments psychotropes à l'hôpital général. Delcher et al. se sont intéressés à la question du bon usage des psychotropes au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Nantes à partir des comptes rendus de consultation des psychiatres de liaison (3). Ce travail montre qu'il existe des écarts entre prescriptions et indications.

Les prescriptions d'antipsychotiques de 128 patients vus par la psychiatrie de liaison à l'hôpital général de Barcelone a été analysée en 2012 (4) . Cette classe médicamenteuse était le second traitement le plus prescrit par les psychiatres de liaison, et ce le plus souvent dans les delirium et les troubles psychotiques.

Cette thèse a pour but de faire un état des lieux des prescriptions des antipsychotiques à l'hôpital général, dans le contexte français, sur un large échantillon.

A travers une étude observationnelle pharmaco-épidémiologique portant sur l'ensemble des comptes-rendus de psychiatrie de liaison de l'année 2012, nous allons tenter de répondre à différents questionnements : quelle est la prévalence des antipsychotiques en psychiatrie de liaison ? Quelles sont les molécules les plus prescrites et dans quelles catégories d'indication ?

Au vu de ces résultats, nous discuterons de la conformité avec les résumés des caractéristiques du produit (RCP) en lien avec les spécificités du service et la balance bénéfice/risque des molécules d'après les risques connus. En effet, à l'hôpital général comme en ville le pharmacien a un rôle de veille sur les interactions et les effets indésirables possibles.

Dans un premier temps, nous présenterons la psychiatrie de liaison et son fonctionnement au CHU de Nantes. Ensuite, nous décrirons cette famille de traitement que sont les antipsychotiques. Enfin, nous analyserons l'usage des antipsychotiques dans ce contexte et discuterons des résultats à la lumière des autorisations de mise sur le marché et de la littérature.

1. Psychiatrie de liaison

1.1. Objectifs

La psychiatrie de liaison intervient auprès des patients, de leur entourage et des soignants. Les patients concernés présentent des troubles psychiques ou psychiatriques connus ou supposés, en lien ou non avec leur pathologie somatique, ou ont des difficultés psychologiques secondaires à une affection physique.

Ce service propose des stratégies cliniques ou thérapeutiques :

- l'amorce d'une démarche psychothérapeutique,
- la mise en place d'un traitement psychotrope,
- la réalisation de médiations corporelles (comme par exemple la relaxation),
- l'orientation vers une prise en charge hospitalière ou ambulatoire,

Des projets de recherche et de formation sont également menés.

Consoli (5) décrit différentes interventions : celles à caractère diagnostique, thérapeutique, pragmatique, pédagogique et scientifique.

Le diagnostic psychiatrique permet de différencier les troubles somatiques des troubles psychogènes. Le psychiatre de liaison intervient également dans la thérapeutique en suggérant une prescription à l'équipe soignante, en discutant d'une indication de psychothérapie et en assurant la médiation entre l'équipe médicochirurgicale et les structures psychiatriques déjà engagées dans le processus de soins. Les interventions pragmatiques visent l'orientation vers une structure de soins psychiatriques ou un avis sur une mesure de protection des biens si besoin. L'aspect pédagogique est composé d'animations de groupes de paroles de soignants, et de soutien aux équipes soignantes. Comme tous les services de soins, la psychiatrie de liaison réalise des travaux de recherche et des publications.

Des interventions à caractère multidisciplinaire sont menées, comme par exemple des consultations conjointes avec un psychiatre et un somaticien préparant à une intervention chirurgicale (par exemple une greffe d'organe) ou une participation au staff médical pour les patients les plus difficiles (6).

1.2. Définition

La psychiatrie de liaison prend en charge la souffrance morale en relation avec les difficultés physiques des patients dans les services de soins somatiques. Il s'agit de l'interface entre psychiatrie et médecine physique, les psychiatres intégrant les aspects psychologiques et sociaux aux données somatiques. Elle s'exerce en dehors du territoire habituel de la psychiatrie, c'est-à-dire à l'hôpital général.

Cette activité de soins est appelée dans les pays anglo-saxons « Consultation-Liaison Psychiatry » et illustre bien les deux aspects du travail du psychiatre de liaison (6,7) : d'une part la consultation destinée au malade permettant l'avis d'un spécialiste, et d'autre part l'action de liaison avec l'équipe soignante. Cela contient la formation et la sensibilisation des équipes médicales aux aspects psychiatriques et psychologiques. Les psychiatres transmettent leur savoir mais aussi leur savoir-faire (7,8). Cette activité de liaison, intégrée dans la prise en charge du patient et non cloisonnée, renforce le travail de collaboration des psychiatres avec les médecins somaticiens. Ces deux activités sont liées et visent une cohérence dans l'approche pluridisciplinaire du malade et correspondent à une prise en charge bio-psycho-sociale (6).

Le modèle bio-psycho-social est un modèle théorique, apportant des cadres pour appliquer des méthodes scientifiques. Il s'agit d'une représentation de l'humain où les composantes biologiques, psychologiques et sociales participent au maintien de la santé ou au développement de la maladie.

La psychiatrie de liaison permet une approche transversale dans la prise en charge du patient, privilégiant la prise en compte globale du patient et de son environnement.

1.3. Place actuelle

De nombreuses études montrent la prévalence de troubles psychosomatiques dans les services somatiques et la relation entre morbidité somatique et psychiatrique. Ces troubles peuvent interférer dans certains cas de manière considérable avec les traitements, le pronostic des pathologies somatiques et le coût de prise en charge du patient. On estime à 50% la prévalence des difficultés psychologiques chez les patients des services de médecine ou de chirurgie (6). Lipowski en 1967 montre que 30 à 60% de ces patients souffrent d'une maladie psychiatrique ou d'une détresse psychologique « suffisamment importantes pour créer des difficultés aux professionnels de santé » (9).

De plus, la médecine somatique, confrontée à des limites techniques et scientifiques, tend à se « psychologiser » pour permettre d'améliorer la prise en charge des patients. La psychiatrie de liaison a une place intermédiaire entre psychiatrie biologique et psychanalyse. Ces évolutions ainsi que l'objectif de prise en charge biopsychosociale rendent l'action de la psychiatrie de liaison indispensable à l'hôpital général (6,10).

Le rapport d'activité de la psychiatrie de liaison au CHU de Nantes de 2000 à 2009 montre bien la montée croissante de la demande en consultation, le nombre total de consultations ayant été multiplié par plus de sept en neuf ans (3).

1.4. Acteurs

Le service de psychiatrie de liaison est composé d'infirmiers, de psychiatres et de psychologues, avec chacun leurs spécificités.

1.5. Patients

La majorité des patients hospitalisés au CHU de Nantes viennent de Loire-Atlantique (76.33%), dont plus de la moitié de l'agglomération nantaise. Le reste des patients vient des départements limitrophes : Vendée, Maine-et-Loire et Morbihan.

La psychiatrie de liaison réalise des consultations avec différents types de patients : le plus souvent des patients hospitalisés en médecine somatique sans antécédent psychiatrique, mais aussi des patients avec des antécédents de maladie psychiatrique ou d'autres avec des pathologies mixtes (tentative de suicide, alcoolisme, agitation ou angoisses pendant une affection organique) hospitalisés dans les urgences médicochirurgicales (3,6).

1.6. Organisation au CHU de Nantes

1.6.1. Présentation du CHU de Nantes.

Le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes est composé de sept établissements :

- L'Hôtel-Dieu,
- l'Hôpital Laennec,
- l'Hôpital de la mère et de l'enfant,
- l'Hôpital Saint-Jacques,
- l'Hôpital de la Seilleraye,
- la Résidence Beauséjour,
- l'Hôpital le Tourville.

La capacité d'accueil est de 2632 lits et de 474 places en service répartis de la façon suivante : 1528 lits pour les soins de courte durée (médecine, chirurgie, gynécologie-obstétrique (MCO)), 344 en soins de suite et de réadaptations, 300 en Psychiatrie, 290 en EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) et 170 en USLDR (Unité de Soins de Longue Durée Redéfinie).

Les services de MCO sont répartis entre les hôpitaux Hôtel-Dieu, Laennec et de la mère et de l'enfant. Les services de psychiatrie sont rassemblés à l'Hôpital Saint-Jacques, à l'hôpital Bellier, à la Seilleraye et à Beauséjour.

De plus, la prise en charge ambulatoire est en constante augmentation. Le patient est accueilli le matin dans le service et repart au cours de la journée. Cela représente ainsi 49.7% des séjours en 2013. L'objectif du CHU est d'augmenter encore plus cette part de la prise en charge du patient afin d'atteindre 60% à l'horizon 2020/2025 (7,11).

1.6.2. Articulation

Au CHU de Nantes, la psychiatrie de liaison dépend de l'unité fonctionnelle intersectorielle du pôle universitaire d'addictologie et de psychiatrie.

Elle s'articule avec d'autres structures psychiatriques ou psychologiques : les psychologues attachés au service de soins, le service d'addictologie (équipe d'addictologie de liaison), l'équipe universitaire de pédopsychiatrie de liaison, les UMP (urgences médico-psychologiques), l'unité de victimologie et l'unité de gérontopsychiatrie.

D'autres équipes ont aussi une action transversale (action ponctuelle dans différents services de soins) : l'EMG (équipe mobile de gériatrie), l'équipe mobile de soins palliatifs et de soins de support et l'équipe d'infirmières d'annonce de diagnostic.

Une demande adressée en psychiatrie de liaison peut être transférée à un autre service, une double prise en charge est aussi possible par les deux équipes concernées.

Le service de psychiatrie de liaison du CHU de Nantes travaille sur deux sites, le centre hospitalier Hôtel Dieu et l'hôpital G.R. Laennec.

L'activité de psychiatrie de liaison dans les autres hôpitaux est assurée par d'autres psychiatres. Tout le secteur de rééducation fonctionnelle est suivi par les médecins du service de psychiatrie 2 de l'hôpital Saint Jacques. Le docteur Jaulin, médecin psychogériatre, s'occupe de la gériatrie comprenant les soins de suite à l'hôpital Bellier et à Saint Jacques sauf le service de médecine aiguë gériatrique géré par l'unité de psychiatrie de liaison.

1.6.3. Organisation actuelle

1.6.3.1. Composition

L'équipe soignante est répartie entre les deux centres de façon équitable. Ainsi chaque hôpital compte un médecin psychiatre, une infirmière et un interne. Ce service étant universitaire, des externes de médecine et de pharmacie s'ajoutent au cours de l'année.

1.6.3.2. Demande

Toutes les demandes sont faites par téléphone. L'unité de médecine appelle l'infirmière de psychiatrie et explicite le besoin. Ceci limite ainsi nettement les consultations pour des motifs flous et/ou inappropriés. Chaque site possède une infirmière référente pour consolider les liens entre les services et simplifier l'organisation.

Une fiche d'évaluation est alors complétée, permettant d'avoir une synthèse de la demande. Plusieurs informations sont alors demandées : sur le patient, son motif d'hospitalisation (diagnostic somatique, investigations en cours, antécédents psychiatriques et somatiques...), le motif de la demande, l'origine de la demande (le patient, sa famille ou l'équipe soignante).

L'infirmière propose alors différents intervenants (psychiatre, infirmier, psychologue) et une date de consultation.

Les demandes peuvent traduire différents aspects : demande de soins ou objectivisation, étude de la relation médecin/malade, acquisition de « savoir-faire », appel à l'aide thérapeutique, démarche de questionnement des malades sur leur souffrance, leurs symptômes, inscription de la maladie dans leur histoire personnelle (6).

En dehors des horaires d'ouverture du bureau de l'infirmière, il n'est pas possible de faire de demande. Si besoin, il est toujours possible d'adresser le patient aux urgences médico-psychologiques. De plus, lorsque la demande n'est pas pertinente par rapport aux compétences du service, celle-ci est transférée à un autre service plus adéquat, l'addictologie de liaison ou la pédiatrie de liaison par exemple.

1.6.3.3. Consultation :

L'intervention se fait le plus rapidement possible, en tenant compte de la priorité de la demande et de la disponibilité du psychiatre de liaison. Celui-ci a la possibilité de voir le patient avec ou sans infirmière de liaison.

La consultation se réalise toujours dans le service de soins somatiques, il est ainsi possible de faire préciser la demande si besoin par l'équipe soignante. Les entretiens téléphoniques ne sont possibles que de médecins à médecins pour un avis sur un ajustement thérapeutique.

L'arrivée du psychiatre dans le service se déroule toujours en trois temps. Dans un premier temps, un point est fait avec l'équipe médicale, le patient est ensuite vu en consultation et enfin un compte rendu est fait au service somatique pour le suivi du patient.

1.6.3.3.1. Contact avec l'équipe soignante

Dans le service de soins somatiques, le psychiatre fait le point sur le patient, la demande de consultation. Ce premier contact est très important car il permet un contact avec le service de soins et un temps d'écoute. De plus, souvent, l'équipe mobile a accès à un complément d'informations sur le motif d'hospitalisation, les antécédents, l'évolution du patient, les traitements déjà mis en place et leur tolérance par le patient (3).

1.6.3.3.2. Consultation avec le patient

Le temps d'entretien permet d'évaluer les troubles du patient, ses antécédents personnels et familiaux, mais aussi d'établir une relation thérapeutique. Cette consultation permet la validité du diagnostic et la prise en charge thérapeutique qui en découle.

Il est important d'informer le patient dès le début de la consultation sur le lien entre l'équipe de psychiatrie de liaison et celle du service de soins et sur les transmissions effectuées. De plus, il faudra rappeler la confidentialité et l'intimité de la consultation avec le patient.

La durée de la consultation est patient-dépendant, le but étant de poser un diagnostic psychiatrique après s'être assuré du degré d'interférence des affections somatiques et des traitements sur la présentation clinique.

A l'issue de la consultation, le psychiatre peut être amené à revoir le patient. La seconde évaluation pourra être faite par le psychiatre mais aussi par l'infirmière de liaison seule. Celle-ci voit généralement les patients ayant déjà été vus par le psychiatre. La durée moyenne des séjours (environ 10 à 11 jours) (6) fait que les deuxièmes consultations sont assez rares. Le psychiatre pourra être amené à suivre au long cours un patient en cas d'hospitalisation prolongée.

Si besoin, le psychiatre peut transférer la demande à un psychologue ou inversement.

A la sortie du patient, le suivi par un psychiatre de liaison ne se fera que si le patient est transféré dans un service d'hôpital de jour et sur indication du psychiatre. Dans la mesure du possible les patients sont vus par le même psychiatre.

1.6.3.3.3. Transmission

Après l'entretien, le psychiatre synthétise ses observations par écrit, dans le dossier patient et sur une fiche de synthèse qui sera gardée par le service de psychiatrie de liaison. On y retrouve les antécédents, psychiatriques et somatiques, l'historique de prise de psychotropes, le traitement actuel, la symptomatologie et le diagnostic fait par le psychiatre. Celui-ci propose ensuite une démarche thérapeutique et un traitement.

La prescription de médicaments, mêmes psychotropes, ne se fait que par le médecin somaticien. Cela permet une pertinence dans la prise en charge du patient en ayant qu'un seul référent prescripteur.

1.7. Conclusion

La psychiatrie de liaison a donc une place spécifique à l'hôpital mettant au service de la médecine somatique ses connaissances en psychiatrie. Il en découle des problématiques lors de la prescription de psychotropes pouvant interférer avec la pathologie traitée ou les médicaments déjà pris par le patient. Nous nous concentrerons ici sur l'utilisation des antipsychotiques, médicaments prescrits dans de plus en plus d'indications et nécessitant néanmoins une surveillance particulière.

2. Antipsychotiques

2.1. Introduction

2.1.1. Historique

L'apparition du premier neuroleptique date des années 1954-1956 avec la chlorpromazine. Cette molécule, au départ utilisée pour ses propriétés antihistaminiques, a montré un effet de désintéressement (12). Delay et Deniker, psychiatres français, découvrent plus tard son efficacité sur les patients atteints de schizophrénie et posent les principes de la cure neuroleptique (13). Cette découverte permet l'arrivée de la psychopharmacologie et une grande avancée dans la prise en charge des troubles du comportement, de l'agressivité et dans l'atténuation de la symptomatologie délirante. A la chlorpromazine vont succéder l'halopéridol et les antipsychotiques de première génération de la famille des thioxanthènes. En 1963, Carlsson découvre les propriétés anti dopaminergiques des neuroleptiques encore appelés actuellement antipsychotiques de première génération (AP1G). Cette découverte va alors ouvrir de nouvelles possibilités de recherche concernant la physiopathologie de la schizophrénie (12).

L'inconvénient principal de cette thérapeutique restera la survenue d'effets secondaires neurologiques jusqu'à la découverte des antipsychotiques atypiques encore appelés actuellement antipsychotiques de seconde génération (AP2G) dans les années soixante-dix (12). Depuis les années 2000, un nouveau type d'antipsychotiques de seconde génération émerge avec la mise sur le marché de l'aripiprazole, ayant une action d'agoniste partiel dopaminergique (14).

Le développement de cette classe est dû à une réévaluation thérapeutique de la clozapine et de ses effets secondaires. Cette molécule est utilisée depuis dans le traitement de la schizophrénie. Elle a été retirée du marché à cause du risque d'agranulocytose et réintroduite du fait de son efficacité. On retrouve dans cette classe la rispéridone, l'olanzapine, l'amisulpride, la quétiapine, la palipéridone et des molécules non commercialisées en France : sertindole, ziprasidone, zotépine. Mieux tolérés sur le plan neurologique, les AP2G remplacent au fur et à mesure les AP1G (14).

L'utilisation et le développement des antipsychotiques ont révolutionné la prise en charge des patients psychotiques en permettant d'apporter de réelles solutions à la pathologie. Cela a ainsi permis la sortie de ces patients des hôpitaux psychiatriques et leur réinsertion socioprofessionnelle (12).

2.1.2. Définition

Delay et Deniker définissent l'action des antipsychotiques selon cinq critères (14,15) :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice spéciale : neutralité émotionnelle, hypokinésie, action sédatrice, action angolytique (action sur l'angoisse psychotique de morcellement).
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation : action thymoleptique, anti maniaque, action agressivolytique.
- Action réductrice des troubles psychotiques aigus et chroniques : anti hallucinatoire, anti délirante, action désinhibitrice (anti-autistique de Bobon).
- Production de syndromes extrapyramidaux ou neurovégétatifs.
- Effets sous-corticaux dominants.

2.1.3. Indications

De manière générale, les antipsychotiques sont prescrits dans différentes pathologies :

- chez l'adulte ; dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques (la schizophrénie par exemple),
- chez les adolescents et les enfants ; dans le traitement des troubles psychotiques (psychoses aiguës, schizophrénie), des troubles du développement (autisme par exemple), des troubles du comportement (agressivité, troubles du contrôle des impulsions), des tics et de l'agitation, de l'irritabilité (16).

Le tableau ci-dessous présente les principales molécules antipsychotiques utilisées selon leurs indications (17).

TABLEAU 1 : INDICATIONS DES PRINCIPALES MOLECULES ANTIPSYCHOTIQUES (17)

	Amisulpride	Aripiprazole	Cyamémazine	Halopéridol	Loxapine	Olanzapine	Quétiapine	Risperidone	Sulpiride
Schizophrénie	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Episodes maniaques modérées à sévères dans les troubles bipolaires		X				X	X	X	
Prévention des récurrences du trouble bipolaire		X				X	X		
Etats psychotiques aigus			X	X	X			X	X
Etats psychotiques chroniques non schizophréniques			X	X	X			X	X
Anxiété			X						
Episode dépressif (formes sévères)							X		
Agitation, agressivité					X (IV)			X	
Episodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires							X		

IV : par voie intraveineuse

2.1.4. Classification

2.1.4.1. Psychotropes

Les psychotropes sont classés actuellement selon la proposition de Delay et Deniker. Ceux-ci les distinguent en fonction de leurs effets sur le système nerveux central (12,15) :

- Les psycholeptiques, ou sédatifs psychiques, qui ralentissent l'activité du système nerveux comprenant les hypnotiques, anxiolytiques, antipsychotiques et thymorégulateurs,
- les psychoanaleptiques accélérant l'activité du système nerveux comprenant les antidépresseurs et les stimulants de la vigilance,
- les psychodysleptiques, perturbant l'activité du système nerveux et comprenant les hallucinogènes.

2.1.4.2. Antipsychotiques

Il existe de multiples classifications pour les antipsychotiques. D'un point de vue purement pharmacologique, les molécules sont classées par familles chimiques.

2.1.4.2.1. Classification chimique :

Les antipsychotiques de première génération appartiennent à plusieurs familles moléculaires : phénothiazines, butyrophénones et thioxanthènes principalement.

TABLEAU 2 : ANTIPSYCHOTIQUES DE PREMIERE GENERATION

Phénothiazines aliphatiques et pipéridinées	Phénothiazines pipérazinées	Butyrophénones	Benzamides	Thioxanthènes
Chlorpromazine	Thiopropérazine	Halopéridol	Sulpiride	Flupentixol
Lévomépromazine	Fluphénazine	Penfluridol		Clopentixol
Cyamémazine	Pipotiazine	Pipampérone		Zuclopenthixol
Propériciazine	Trifluopérazine	Dropéridol		

Les antipsychotiques de seconde génération sont constitués eux aussi de plusieurs familles chimiques :

TABLEAU 3 : ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GENERATION

Proche des butyrophénones	Benzamides substitués	Benzisoxazoles	Dibenzo-oxazépines	Dibenzodiazépines	Dérivés de la quinolinone
Pimozide	Amisulpride	Rispéridone	Loxapine	Olanzapine	Aripiprazole
	Tiapride			Clozapine	
				Quétiapine	

2.1.4.2.2. Classification clinique :

On distingue ici deux écoles, française et américaine.

2.1.4.2.2.1. *En France*

En 1960, « Lambert et Revol » proposent une classification selon les effets sédatifs et incisifs. Les antipsychotiques sédatifs jouent sur l'anxiété et l'agitation alors que ceux plus incisifs agissent sur les symptômes délirants des psychoses. Le défaut de ce modèle est l'absence de considération de l'effet désinhibiteur.

En 1977, « Deniker » propose une autre classification car le terme « incisif » était selon lui trop approximatif (12,14,18) :

Les antipsychotiques sédatifs, à la fois anxiolytiques et antiexcitateurs dans les états délirants : lévomépromazine, chlorpromazine, cyamémazine et zuclopenthixol.

Les antipsychotiques polyvalents, anti-anxieux, antiexcitateurs et désinhibiteurs. L'importance de ces effets varie selon la dose administrée et la durée du traitement : pipotiazine, fluphénazine, halopéridol, flupentixol.

Les antipsychotiques désinhibiteurs, actifs sur les formes déficitaires de schizophrénie. La désinhibition joue sur les affects en s'opposant à l'indifférence et à l'inertie émotionnelle. On retrouve la perphénazine, le sulpiride, l'amisulpride.

Les antipsychotiques moyens sont des molécules de transition entre antipsychotiques sédatifs et polyvalents : propériciazine, thioridazine.

2.1.4.2.2.2. *Aux Etats-Unis*

Les psychiatres se sont intéressés à la notion d'équivalent chlorpromazine. Ces équivalents chlorpromazine se basent sur la dose minimale efficace d'un antipsychotique pour avoir le même effet qu'avec 100 mg de chlorpromazine. Par exemple 2 mg d'halopéridol correspondent à 100 mg de chlorpromazine.

Néanmoins, peu de travaux démontrent la corrélation entre la dose absorbée, les taux plasmatiques et la réponse au traitement. Ils ne prennent en compte que l'effet anti dopaminergique alors que beaucoup d'autres récepteurs sont en jeu. De plus, les comparaisons ont été calculées à partir des données cliniques des dossiers d'enregistrements des médicaments et sur des indications quelques fois différentes (12,19,20).

De nos jours, le profil de ces molécules est caractérisé par des sous-scores factoriels comme dans l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) : signes positifs et négatifs, facteurs de désorganisation, anxiodépression et hostilité-excitation.

2.2. Mécanisme d'action

Des recherches restent à effectuer dans la compréhension de la physiopathologie des troubles psychotiques comme la schizophrénie (21). Ainsi, la connaissance du mécanisme d'action des antipsychotiques de première génération dans son ensemble n'est pas encore élucidée (22).

La principale caractéristique des AP1G est l'antagonisme dopaminergique D2, responsable de son action thérapeutique. Mais cet antagonisme n'est pas sélectif ; il touche les quatre voies dopaminergiques centrales : la voie méso limbique, méso corticale, tubéroinfundibulaire et nigrostriée (23).

2.2.1. Voies dopaminergiques

2.2.1.1. *Voie méso limbique*

Cette voie va du tronc cérébral (aire tegmentale ventrale) vers le système limbique (noyau accumbens), et est responsable de la régulation de la vie émotionnelle et du contrôle de la motivation. Dans les psychoses, le déséquilibre de cette voie entraîne des symptômes positifs et agressifs. En effet, il a été montré chez les patients schizophrènes que cette aire était sur-stimulée (24,25). On observe alors délires, hallucinations, distorsion ou exagération du langage et de la communication, désorganisation du discours et agitation. Les symptômes agressifs retrouvés sont une auto ou hétéroagressivité et une perte de contrôle de l'impulsion.

Les antipsychotiques permettent de diminuer ces symptômes positifs mais peuvent entraîner aussi une absence de sentiment de récompense.

2.2.1.2. Voie méso corticale

Les neurones dans cette voie vont du tronc cérébral vers le cortex frontal et ventral. L'activité de cette voie est nécessaire à l'activité mnésique ainsi qu'aux processus attentionnels. Une hypoactivité corticale serait responsable des effets négatifs et cognitifs.

Les symptômes négatifs correspondent à la réduction des fonctions normales. L'émoussement affectif (appauvrissement des émotions, retrait), l'alogie (diminution du discours, de la pensée) ou encore l'aboulie (réduction d'actes visant un but) en sont les signes. On retrouve aussi une anhédonie (incapacité à ressentir du plaisir) et un déficit de l'attention.

Le blocage des récepteurs dopaminergiques entraîne une augmentation de ces troubles. On l'observe donc lors d'imprégnation par des antipsychotiques. Ce phénomène correspond au syndrome déficitaire induit par les antipsychotiques.

2.2.1.3. Voie nigrostriée

Les neurones dopaminergiques partent de la substance noire jusqu'au striatum. Cette voie constitue un système modulateur des aires corticales motrices. Une perte neuronale dans cette aire entraîne un syndrome parkinsonien.

2.2.1.4. Voie tubéroinfundibulaire

La dopamine agit aussi sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en inhibant la libération de prolactine. Cette hormone peptidique est sécrétée par la partie antérieure de l'hypophyse. Elle est responsable de la croissance et du développement des glandes mammaires, des gonades, du squelette ainsi que du métabolisme phosphocalcique. Elle régule également les comportements sexuels (12,23).

L'antagonisme des voies tubéroinfundibulaire et nigrostriée par les antipsychotiques entraîne des effets secondaires.

2.2.2. Mécanisme d'action des antipsychotiques de seconde génération

On retrouve une action anti dopaminergique similaire aux AP1G, avec en plus une action sur les récepteurs sérotoninergiques.

Ces effets comprennent une action anti productive (anti délirante et anti hallucinatoire), une efficacité sur les signes déficitaires supérieure aux AP1G et un impact positif sur les fonctions cognitives.

Les antipsychotiques atypiques (AP2G) sont appelés ainsi car ils provoquent moins de syndrome extrapyramidal que les AP1G et ont en plus une activité sur les symptômes négatifs.

D'un point de vue pharmacologique, il est possible de les définir de 4 façons :

- Antagonistes dopaminergiques et sérotoninergiques,
- antagonistes dopaminergiques D2 avec dissociation rapide,
- agonistes dopaminergiques D2 partiels,
- agonistes sérotoninergiques partiels 5HT1a.

De plus, des effets régénérants sur la substance grise pourraient être différents des antipsychotiques de première génération (23).

2.2.2.1. Antagonismes dopaminergiques et sérotoninergiques

2.2.2.1.1. Système sérotoninergique

Deux récepteurs sérotoninergiques jouent sur la libération de dopamine : le récepteur 5HT1a est un accélérateur de la libération de dopamine et le 5HT2a un frein.

Le récepteur 5HT2a a une action sur le neurone dopaminergique et sur le neurone GABAergique. Ceux-ci ont une activité indirecte sur le neurone dopaminergique. Lors d'une libération de sérotonine, les neurones dopaminergiques seront inhibés.

Le récepteur 5HT1a est un autorécepteur, inhibant la libération de sérotonine. Il diminue donc l'activation du récepteur 5HT2a. On peut dire qu'il a un rôle de « désinhibition » des neurones dopaminergiques.

2.2.2.1.2. Antagoniste 5HT2a

L'antagonisme du récepteur 5HT2a entraîne une libération de dopamine dans certaines aires du cerveau. Cette libération va s'opposer à l'action anti dopaminergique des antipsychotiques et donc diminuer l'effet induit dans certaines aires cérébrales.

2.2.2.1.2.1. *Risque moindre de syndrome extra pyramidal*

Un antipsychotique bloque les récepteurs dopaminergiques D2 et donc diminue la libération de dopamine. La particularité des AP2G est la compétition entre cet effet et celui d'antagoniste sérotoninergique 5HT2a.

La libération de dopamine va donc être à la fois favorisée et inhibée, entraînant un taux de dopamine sécrété supérieur à un antagoniste pur comme les AP1G.

Dans la voie nigrostriée, l'augmentation de dopamine relarguée permet la diminution du syndrome extrapyramidal.

2.2.2.1.2.2. *Réduction des symptômes négatifs*

L'antagonisme 5HT2a permettrait une augmentation de la dopamine sur les neurones dopaminergiques de la voie méso limbique mais cette hypothèse est encore débattue. Dans la schizophrénie, les centres de plaisir méso limbiques étant hypo actifs, une excitation des neurones de ces zones expliquerait les effets des AP2G.

Cet effet est très faible voire inexistant selon les molécules.

2.2.2.1.2.3. *Amélioration des symptômes positifs*

Les récepteurs sérotoninergiques 5HT1a et 5HT2a régulent aussi l'activité glutamatergique à l'inverse de leur activité sur la dopamine : frein de la libération de la dopamine pour le récepteur 5HT1a et accélérateur de la libération pour le récepteur 5HT2a. L'antagonisme du récepteur 5HT2a limitera donc l'action glutamatergique. Cette baisse des neurotransmetteurs, diminuant le tonus hyperactif des voies dopaminergiques méso limbiques, limite les symptômes positifs. De plus, les antipsychotiques bloquent l'excitation sérotoninergique des cellules pyramidales corticales.

2.2.2.1.2.4. *Diminution de l'hyperprolactinémie*

La sérotonine permet un relargage de prolactine par activation du récepteur 5HT2a.

Les AP1G bloquent seulement le récepteur D2, entraînant donc une hyperprolactinémie. Les AP2G, avec l'inhibition du récepteur 5HT2a stoppent la stimulation de la libération de prolactine, atténuant ainsi l'hyperprolactinémie.

En pratique, les antagonistes 5HT2a et D2 ne diminuent pas avec la même intensité la sécrétion de prolactine, voire pas du tout pour certains médicaments.

2.2.2.2. *Dissociation rapide aux récepteurs D2*

Un antipsychotique de première génération se fixe solidement aux récepteurs alors que certains AP2G ont une fixation plus lâche, permettant un temps « off » (sans activation par la molécule) rapide.

L'occupation prolongée des récepteurs est gênante, car au départ soulage les symptômes positifs mais entraîne des effets secondaires comme un syndrome extrapyramidal. Une occupation plus courte atténue les symptômes négatifs et n'entraîne pas de syndrome extrapyramidal ni d'hyperprolactinémie.

L'administration d'un antipsychotique pourrait être ainsi moins fréquente. Il serait suffisant d'activer les récepteurs dopaminergiques D2 une fois par jour, ces derniers continueraient à agir un certain temps après la fixation de l'antagoniste. De plus, en interdose, la dopamine endogène peut agir et ainsi limiter les effets secondaires moteurs dans le système nigrostrié. Et ce sans pour autant activer assez le système méso limbique pour réactiver la psychose (23).

2.2.2.3. Agoniste partiel D2

Un agonisme partiel induit une transduction du signal intermédiaire entre le fonctionnement maximal et le silence complet des récepteurs. Il existe plusieurs degrés d'agonisme partiel.

Cet effet permet une réduction de l'hyperactivité dopaminergique D2 dans les neurones dopaminergiques méso limbiques à un niveau suffisant pour obtenir un effet antipsychotique sur les symptômes positifs.

La diminution de l'activité dopaminergique dans les voies nigrostriées est à une proportion suffisante pour empêcher un syndrome extrapyramidal.

Les molécules agonistes partielles sont l'aripiprazole, le biféprunox. L'amisulpride ou le sulpiride le seraient à faible dose.

2.2.2.4. Agoniste partiel 5HT1a

Cet effet d'agoniste partiel sérotoninergique permettrait une augmentation de la libération de dopamine et une diminution du glutamate.

En théorie, cela limiterait l'apparition de syndrome extrapyramidal dans le striatum, diminuerait la prolactine dans l'hypophyse, améliorerait les symptômes négatifs, cognitifs et affectifs en lien avec l'activité du cortex préfrontal et diminuerait également la libération de glutamate et donc limiterait les symptômes positifs.

2.3. Effets indésirables

Au-delà de son action anti dopaminergique, chaque molécule agit sur d'autres récepteurs, comme par exemple les récepteurs histaminergiques, muscariniques ou adrénergiques, entraînant des effets secondaires (Annexe 1: Principaux effets secondaires selon les antipsychotiques (17)).

Les AP1G n'ayant pas les mêmes effets sur ces récepteurs, les effets indésirables et leur intensité seront donc différents selon les molécules.

Les effets secondaires neurologiques, métaboliques et relatifs à la sédation sont plus systématiquement reportés que les effets affectifs, anticholinergiques, cutanés, hormonaux...

2.3.1. Syndrome extrapyramidal

Ce syndrome est dû au blocage des récepteurs dopaminergiques D2 dans la voie nigrostriée. Cela induit des troubles moteurs ressemblant à la maladie de Parkinson. Ce syndrome est d'ailleurs aussi appelé pseudo-parkinsonisme. On retrouve comme symptômes une akinésie (rareté, lenteur des mouvements), tremblements de repos et d'attitude, rigidité, hypertonie cédant par à-coups. L'incidence est moindre avec les AP2G qu'avec les antipsychotiques de première génération.

La surveillance doit se faire dès l'instauration du traitement, les symptômes pouvant apparaître dès les premiers jours de traitement. Les symptômes ont tendance à être symétriques chez le patient, contrairement à ce qui est observé dans la maladie de Parkinson.

La clozapine (quel que soit la posologie) et la quétiapine (à dose inférieure à 400 mg/j) n'induisent pas ce syndrome et sont administrables chez le patient parkinsonien (26).

En cas de syndrome extrapyramidal, il sera possible d'administrer un anticholinergique pour diminuer la symptomatologie. Une diminution du traitement antipsychotique est à envisager si cela est possible.

2.3.2. Dyskinésies tardives

Le blocage chronique de ces récepteurs, lors de traitements prolongés d'antipsychotiques de première génération, entraîne ainsi des troubles moteurs hyperkinétiques, appelés aussi dyskinésies tardives. On retrouve, comme symptômes, un mouvement de la face, de la langue (mâchonnement constant, protrusion de la langue, grimace), un mouvement des membres rapides, saccadés ou choréiformes. Ces manifestations neurologiques sont fréquentes avec les AP1G.

Les AP2G se caractérisent par une affinité moindre dopaminergique, limitant ainsi le risque d'effets secondaires extrapyramidaux. Le risque par exemple pour les adultes atteints de schizophrénie de développer des dyskinésies sont de 3% pour les AP2G et de 7,7% par an pour les AP1G (27).

2.3.2.1. *Epidémiologie*

Les AP1G donnent environ 5 % par an de dyskinésies et 25% à 5 ans dans la population générale. Les patients âgés sont une population particulièrement à risque, en effet 25% de dyskinésies sont observées la première année (23). Une étude montre que 28% des patients feront au moins un épisode de dyskinésie tardive (28). De plus, un problème somatique ou des antécédents de symptômes extrapyramidaux sont des facteurs de risques d'apparition d'un syndrome de dyskinésies tardives.

2.3.2.2. *Hypothèse pharmacologique*

La modification parfois irréversible des récepteurs D2 de la voie nigrostriée conduirait à leur hypersensibilisation. On peut expliquer ceci comme un processus de contournement de l'effet antagoniste des antipsychotiques. Les dyskinésies apparaissent quand le taux d'occupation des récepteurs D2 striataux dépasse les 80 %.

2.3.2.3. Régression

Si l'arrêt des AP1G se fait suffisamment tôt, les récepteurs peuvent diminuer en nombre ou en sensibilité, les symptômes extrapyramidaux disparaîtront alors.

Lors d'un traitement au long cours, l'hypersensibilité est irréversible car le retour à l'état de base d'excitation du neurone est impossible. Les symptômes seront donc toujours présents malgré l'arrêt du médicament.

2.3.2.4. Facteurs de risques/ facteurs protecteurs

Les patients avec un syndrome extrapyramidal en début de traitement ont une probabilité deux fois plus importante d'avoir des dyskinésies tardives si le traitement est poursuivi. L'existence d'un génotype spécifique de récepteurs dopaminergiques serait une hypothèse.

Les risques d'apparition de ce syndrome après 15 ans de traitement sont moindres (12).

2.3.2.5. Traitement des dyskinésies tardives

Trois stratégies curatives sont décrites dans la littérature. Premièrement, le clinicien peut adapter le traitement actuel en passant à un antipsychotique atypique ou en diminuant ou arrêtant le traitement antipsychotique. Si cette intervention n'est pas pertinente ou inefficace, des médicaments anticholinergiques sont disponibles. Néanmoins, peu d'études prouvent une efficacité des molécules atropiniques, benzodiazépines et GABAergiques dans cette indication. D'autres solutions non-médicamenteuses sont discutées, comme les électroconvulsivothérapies (ECT) ou les stimulations magnétiques transcrâniennes (TMS), mais le niveau de preuves est insuffisant pour les utiliser dans le traitement des dyskinésies tardives (29). La stimulation cérébrale profonde est une alternative de dernier recours après concertation pluridisciplinaire.

2.3.3. Risque cardio métabolique

Le risque cardio métabolique est caractérisé par une augmentation de l'appétit, une prise de poids, une obésité, une résistance à l'insuline, une dyslipidémie, une augmentation des triglycérides à jeun ainsi qu'une décompensation des cellules bêta du pancréas conduisant à un pré diabète et un diabète.

Les profils des effets secondaires cardiométaboliques sont très différents selon les molécules.

De plus, des gènes mal connus associés à une vulnérabilité pour les maladies graves mentales seraient aussi porteurs d'un risque supplémentaire de troubles cardiométaboliques.

Il est retrouvé plus souvent chez les patients traités avec des antipsychotiques de seconde génération que de première (30).

2.3.3.1. *Prise de poids*

Plusieurs récepteurs sont responsables de la prise de poids quand ils sont bloqués : les récepteurs histaminergiques H1 et sérotoninergiques 5HT2c. De plus, on observe une augmentation de l'appétit par action sur le centre hypothalamique alimentaire (diminution de la satiété induite par la leptine).

Un blocage simultané des récepteurs H1 et 5HT2c par une molécule augmente considérablement le risque de prise de poids.

Cet effet secondaire et l'augmentation de l'appétit sont les premières étapes avant les complications métaboliques (31,32).

La prévalence d'obésité chez les patients schizophrènes était, selon certains auteurs, estimée à 45-55% (2).

2.3.3.2. Troubles lipidiques et résistance à l'insuline

Les antipsychotiques jouent également sur d'autres facteurs : l'augmentation des triglycérides à jeun et la résistance à l'insuline augmentant par la suite les risques d'apparition de maladies cardiovasculaires et de diabète. Sur certains patients, il a été observé des modifications de la régulation de l'insuline avant une prise de poids.

Le récepteur M3 a un rôle dans la sécrétion de l'insuline : il est situé sur les cellules bêta du pancréas. Le blocage du récepteur entraînerait une diminution de la sécrétion d'insuline. Cette réponse à la diminution de la sécrétion d'insuline est hypothétique, ce n'est sûrement pas la seule cause de cette baisse de régulation. Les mécanismes d'action ne sont pas encore tous élucidés. Il existerait d'autres récepteurs sur les antipsychotiques responsables de ces effets. Par exemple, les récepteurs pancréatiques dopaminergiques D2 inhibent également la libération d'insuline. Une inhibition dopaminergique pourrait exercer une détérioration de la régulation de l'insuline, développant potentiellement un diabète (33).

La prévalence estimée de dyslipidémie et de diabète est respectivement de 25-69% et 10-15% chez les patients schizophrènes (2).

L'obésité abdominale et les troubles lipidiques, en particulier une diminution du HDL-cholestérol et une augmentation des triglycérides, sont des facteurs de risque dominant dans l'apparition d'un syndrome métabolique (32).

2.3.3.3. Molécules en cause

La clozapine et l'olanzapine sont particulièrement à risque d'obésité, de diabète ou de dyslipidémie. Cela peut être expliqué pour la clozapine par un meilleur suivi des patients du fait de sa toxicité hématologique et donc une meilleure détection des pathologies.

L'aripiprazole ne semble pas présenter de risques de troubles glycémiques ou de prise de poids (34). Au contraire, il pourrait montrer un effet positif sur le profil lipidique.

La rispéridone a un risque non établi de créer un diabète mais présente des effets secondaires proches des AP1G. La prise de poids est modérée avec cette molécule.

Il n'a pas été démontré avec l'amisulpride d'apparition d'un diabète ni de troubles lipidiques.

TABLEAU 4 : RECAPITULATIF GENERAL DES PROFILS CARDIOMETABOLIQUES DES ANTIPSYCHOTIQUES (35)

Tableau 1
Récapitulatif général des tendances d'après la revue de littérature

Molécule	Glycémie	Triglycéridémie	Cholestérolémie totale	HDL	LDL	Poids
Risperidone	↑	±	±	±	±	↑
Olanzapine	↑↑	↑↑	↑	↓	±	↑↑
Clozapine	↑↑↑	↑↑	↑	↓	±	↑↑
Amisulpride	0	0	0	0	0	↑
Aripiprazole	0	0	0	0	0	±

Ce tableau récapitule les profils cardiométaboliques des principales molécules antipsychotiques. On peut remarquer que les plus « à risque » sont, comme vu plus haut, la clozapine et l'olanzapine. La rispéridone présente un risque moyen. L'amisulpride et l'aripiprazole sont, selon cette publication, les mieux tolérées (35).

2.3.3.4. Dépistage et suivi des patients

On cherchera à dépister au plus tôt l'apparition d'un syndrome cardiométabolique.

Différents paramètres seront à surveiller avant un traitement antipsychotique : la glycémie à jeun, un bilan lipidique complet à jeun (cholestérol total, HDL, LDL, triglycéridémie), poids, tour de taille et tension artérielle (35).

Pendant le traitement, les patients devront avoir un suivi régulier. La glycémie à jeun et la tension artérielle devront être suivies à trois mois de traitement et ensuite tous les ans. Les lipides seront dosés à trois mois puis tous les cinq ans. Le poids se mesurera tous les mois pendant trois mois puis tous les trois mois. Le tour de taille se vérifiera annuellement. Kane résume ce suivi par un tableau (36) réadapté par le pôle de psychiatrie du CHU de Nantes (Annexe 2 : Suivi cardiométabolique des patients sous antipsychotiques atypiques):

TABLEAU 5 : SUIVI DU RISQUE CARDIOMETABOLIQUE CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR ANTIPSYCHOTIQUES

Clinical Parameter	Baseline	4 Weeks	8 Weeks	12 Weeks	Quarterly	Annually	Every 5 Years
Personal/family history	✓					✓	
Weight (BMI)	✓	✓	✓	✓	✓		
Waist circumference	✓					✓	
Blood pressure	✓			✓		✓	
Fasting plasma glucose	✓			✓		✓	
Fasting lipid profile	✓			✓			✓

*Reprinted with permission from the Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. Diabetes Care 2004;27:599.

*More frequent assessments may be warranted based on clinical status.

Des mesures hygiéno-diététiques et comportementales peuvent être mises en place dès l'instauration d'un antipsychotique atypique pour limiter ces effets.

Si les modifications sont trop brusques, un changement de traitement est à envisager, pour une molécule moins nocive d'un point de vue cardiométabolique. Il est aussi possible de diminuer la posologie du médicament utilisé (14).

Certaines études suggèreraient l'intérêt potentiel de l'utilisation de la vitamine D dans la prévention du syndrome cardiométabolique. En effet, cette vitamine pourrait contrecarrer l'effet délétère des antipsychotiques (37).

2.3.4. Risques thromboemboliques et d'embolie pulmonaire

La maladie thromboembolique est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les patients hospitalisés en psychiatrie, en particulier ceux atteints de schizophrénie. A l'heure actuelle, le lien entre antipsychotiques et thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire est encore controversé. Cependant, des études suggèrent de plus en plus l'effet de ces médicaments dans ces pathologies. La clozapine et la chlorpromazine sont les deux molécules les plus étudiées, mais cela ne place pas pour autant les autres antipsychotiques au second rang. Il serait nécessaire de réaliser d'autres études, comparant les antipsychotiques de première et deuxième génération mais aussi les molécules entre elles, pour permettre une meilleure appréciation de ce risque cardiovasculaire. Il n'existe pas, à ce jour, de recommandations publiées pour la prévention spécifique des thromboses veineuses profondes chez les patients atteints de maladies psychiatriques (38).

2.3.5. Sédation

Le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 à forte dose entraîne une neuroleptisation. Mais le blocage d'autres récepteurs (muscariniques, histaminergiques et adrénergiques) peut aussi être responsable d'une sédation. Cela s'explique pharmacologiquement par l'implication de la dopamine, l'acétylcholine, l'histamine et la noradrénaline dans les voies de l'éveil.

Cet effet indésirable peut être un outil thérapeutique à court terme dans certains cas : initiation d'un traitement hospitalier lors d'une psychose aiguë, prise en charge d'une agressivité, d'une hostilité ou de violences ou encore lors d'un traitement initial ou d'entretien de perturbation du sommeil, ou d'agitation. Il peut être associé à une benzodiazépine ou un antipsychotique sédatif. On le recherchera par exemple lors des épisodes psychotiques aigus avec des agitations (12).

A long terme c'est l'effet secondaire le plus souvent rapporté. Il est fréquemment décrit avec les antipsychotiques antagonistes des récepteurs muscariniques, histaminergiques et adrénergiques. Cela induirait également des altérations cognitives par implication des mêmes voies cérébrales.

C'est d'ailleurs la première cause d'interruption du traitement, avec ensuite la prise de poids et le syndrome extrapyramidal.

2.3.6. Hyperprolactinémie et effets sexuels

Les AP1G bloquent la voie tubéroinfundibulaire, augmentant la libération de prolactine. Ces molécules induisent donc comme effets secondaires : galactorrhée, aménorrhée, déminéralisation osseuse plus rapide et prise de poids. L'action des antipsychotiques de première génération sur les comportements sexuels est large, touchant à la fois le désir, l'érection, l'éjaculation, l'orgasme et les troubles menstruels mais il est difficile de différencier les effets de la maladie de ceux du traitement sur le comportement sexuel. Les AP2G présenteraient moins d'effets sexuels que les AP1G.

La clozapine altérerait moins la libido que l'halopéridol ou la rispéridone. Une étude en 2003 rapporte une fréquence de dysfonctionnement sexuel plus élevée chez les patients traités par rispéridone (43,2%) que pour les patients sous halopéridol (38,1%) ou sous olanzapine (35,3%) (39). L'olanzapine semblerait être la mieux tolérée sur le plan sexuel, mais les études récentes sont non significatives.

2.3.7. Syndrome atropinique

Le blocage des récepteurs muscariniques entraîne un syndrome atropinique (également appelé anticholinergique). On retrouve un antagonisme périphérique avec une bouche sèche, une constipation, une rétention urinaire, une vision floue (troubles de l'adaptation visuelle), et central : émoussement affectif, troubles cognitifs et syndrome confusionnel (12,14).

Des échelles existent pour mesurer l'effet anticholinergique des médicaments, en particulier lors de prescription chez le sujet âgé (40). Une des limites de ces échelles est la disparité des résultats. En effet, certaines molécules ne sont pas classées dans le même risque atropinique. Cela dépend des critères sélectionnés pour mettre en place le classement. De plus, ces échelles ne prennent pas en compte la posologie et la voie d'administration des médicaments. Selon l'échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (Anticholinergic Cognitive Burden (ACB)), on retrouvera dans les molécules antipsychotiques les plus à risques la chlorpromazine, la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine. L'échelle du risque anticholinergique (Anticholinergic Risk Scale (ARS)) indique quant à elle la chlorpromazine et la fluphénazine (40).

2.3.8. Hypotension orthostatique

Les récepteurs alpha1 adrénergiques périphériques sont responsables de la contraction des fibres lisses.

Le blocage de ces récepteurs par les AP1G induit une hypotension orthostatique, une somnolence et des vertiges ou encore des effets secondaires sexuels comme des troubles de l'éjaculation ou de l'érection (12).

2.3.9. Risques d'AVC (accident vasculaire cérébrale)

Les antipsychotiques sont à risque de faciliter la survenue d'AVC, en particulier chez les sujets âgés. A tel point qu'en 2004, la « UK committee for the safety of medicines (CSM) » a recommandé de ne pas utiliser la rispéridone ni l'olanzapine chez les patients déments âgés du fait du risque trois fois supérieur de déclencher des accidents ischémiques (41). Une étude sur 71000 patients a montré une plus grande augmentation des risques d'accident ischémique lors de la prise de chlorpromazine ou d'halopéridol par rapport à la rispéridone (42). Le Vidal recommande aux prescripteurs d'évaluer les risques et les bénéfices de l'administration de la rispéridone chez les patients âgés déments, en prenant en compte les facteurs de risque prédictifs de survenue d'accident vasculaire cérébral pour chaque patient (43).

2.3.10. Syndrome malin des antipsychotiques de première génération

Ce syndrome est une réaction grave aux AP1G pouvant causer la mort du patient. Les premiers signes sont les crampes musculaires et les tremblements, suivis par une hyperthermie supérieure à 38°C. Des perturbations mentales apparaissent par la suite comme une agitation, un délire pouvant conduire au coma.

Les symptômes se déclenchent de manière rapide, dans les trois jours une fois les premiers tremblements observés. Cette pathologie est une urgence médicale nécessitant l'arrêt du traitement neuroleptique et une prise en charge en soins intensifs.

Des insuffisances cardiaques, pulmonaires ou rénales peuvent être observées après l'incident si la prise en charge a été trop longue.

Le risque de syndrome malin des AP1G, dont l'étiologie est inconnue, nécessite une surveillance de la température, du pouls et de la tension artérielle de manière régulière. Le risque est plus faible avec les antipsychotiques de seconde génération (14).

2.3.11. Allongement de l'espace QT

Certains antipsychotiques entraînent un allongement de l'espace QT au niveau cardiaque. L'espace QT est un marqueur électrocardiographique représentant le temps entre la dépolarisation du myocarde ventriculaire (le début du complexe QRS) et la fin de la repolarisation (la fin de l'onde T). Cette durée est en lien direct avec la dispersion du QT et la survenue d'arythmies ventriculaires. Les complications possibles sont des torsades de pointes, une fibrillation ventriculaire, une syncope et même une mort subite. Un espace QT est considéré comme long s'il est supérieur à 450 ms chez les hommes et 460 ms chez les femmes.

Il existe de multiples facteurs de risque : un âge supérieur à 65 ans, la population féminine, une insuffisance rénale et/ou hépatique, une bradycardie inférieure à 55 battements par minute ou encore une hypokaliémie ou une hypomagnésémie (44) (Annexe 3 : Antipsychotiques et allongement de l'espace QT).

L'allongement est lié à la dose d'antipsychotique prescrite (45). Les antipsychotiques particulièrement à risque d'allongement de l'espace QT sont : la chlorpromazine, l'halopéridol par voie parentérale, le tiapride, la cyamémazine, le pimozide et le penfluridol (Annexe 3 : Antipsychotiques et allongement de l'espace QT).

De nouvelles recommandations ont été créées récemment pointant du doigt une toxicité cardiaque de certains médicaments (46). Le psychiatre de liaison devra donc être très observant concernant ce paramètre. D'autant plus que la superposition de multiples facteurs allongeant l'espace QT peut augmenter le risque d'arythmies (47).

Avant la prescription d'un antipsychotique, on recommande une anamnèse détaillée des antécédents cardiovasculaires, rénaux, hépatiques et problèmes électrolytiques. Les antécédents familiaux de syndrome de QT long congénital devront être demandés. Différents examens sont à faire : ionogramme, mesure de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, électrocardiogramme (ECG). L'ECG sera fait avant et à concentration maximale de l'antipsychotique car il existe un effet dose-dépendant (48,49).

On peut classer les antipsychotiques selon trois risques (17,49–51) :

TABLEAU 6 : RISQUE D'ALLONGEMENT DE L'ESPACE QT

<u>Danger certain :</u>	<u>Danger intermédiaire :</u>	<u>Danger faible</u>
Chlorpromazine**	Asénapine	Sulpiride
Halopéridol (en Intraveineux)	Halopéridol (per os)	Amisulpride
Penfluridol	Fluphénazine	Quétiapine
Pimozide	Lévomépromazine	Olanzapine
Tiapride*	Loxapine*	Clozapine
Cyamémazine**	Pipampérone*	Aripiprazole*
	Flupentixol	
	Zuclopenthixol	
	Periciazine	
	Rispéridone**	
	Pipotiazine	
	Palipéridone	

* : *Ces médicaments ont fait l'objet de peu d'études.*

** : *Les études consultées ayant des résultats contradictoires, ces médicaments sont classés dans le danger maximum.*

2.3.12. Epilepsie

Les antipsychotiques de seconde génération sont connus pour abaisser le seuil épileptogène, ils seront donc déconseillés chez les patients avec des antécédents de convulsions ou d'autres situations cliniques diminuant le seuil épileptogène. La clozapine est particulièrement à risque. Des études ont montré une incidence plus forte de convulsions avec les AP2G qu'avec les AP1G, chlorpromazine exceptée (52,53). L'olanzapine et la quétiapine, de structure moléculaire proche de la clozapine, augmenteraient également ce risque. La rispéridone semble être la mieux tolérée des antipsychotiques, se rapprochant du risque des AP1G (54). Dans les cas où l'utilisation d'antipsychotique est indispensable, le traitement antiépileptique devra être adapté.

La prescription d'antipsychotique n'augmente que rarement la fréquence de crise chez les patients épileptiques. De plus, du fait, de sa pathologie psychiatrique surajoutée, le patient sera plus suivi et les crises seront traitées plus rapidement (55).

2.3.13. Agranulocytose

La clozapine est un antipsychotique très efficace et constitue la molécule de référence dans la schizophrénie résistante, c'est-à-dire après échec de deux antipsychotiques différents à posologie et durée suffisantes.

L'inconvénient principal, qui lui a valu un retrait du marché en 1975, est la survenue, dans 1 à 2% des cas, d'agranulocytose qui peut être mortelle par surinfection (14,68). Néanmoins, son action puissante lui a valu une nouvelle commercialisation en 1991 selon des modalités et une surveillance spéciales.

Une surveillance de la numération de la formule sanguine (NFS) doit être faite pour toute prescription de clozapine du fait de sa toxicité hématologique. On recommande un contrôle avant le traitement, puis toutes les semaines pendant les 18 premières de traitement et ensuite tous les mois. Cette surveillance doit être poursuivie tout au long du traitement et pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt complet du traitement (69).

L'arrêt immédiat de la clozapine doit se faire lorsque le seuil de globules blancs baisse en-dessous $3000/\text{mm}^3$ ($3 \times 10^9/\text{l}$) ou le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles à moins de $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$). Une neutropénie profonde est une contre-indication à la réintroduction.

D'autres antipsychotiques sont à risque de déclencher une agranulocytose, comme la cyamémazine (très rare et non dose-dépendant (70)), la loxapine (exceptionnellement, (71)), la rispéridone (rare, (43)) par exemple.

2.4. Contre-indications

Les contre-indications varient selon les molécules mais on retrouve dans tous les cas l'hypersensibilité à l'un des composants (17). Les autres contre-indications dépendent des effets secondaires spécifiques de chaque médicament.

Par exemple, l'halopéridol est contre-indiqué dans les états comateux, les dépressions du système nerveux central, les manifestations cardiaques significatives, un allongement de l'espace QTc, des antécédents d'arythmie ou de torsades de pointes, une hypokaliémie non corrigée et des médicaments dopaminergiques hors antiparkinsoniens ou torsadogènes. La chlorpromazine a comme contre-indications : risque de glaucome par fermeture de l'angle, risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques, antécédents d'agranulocytose, association avec des médicaments allongeant l'espace QT ou dopaminergiques hors antiparkinsoniens (17,56,57). La cyamémazine est contre-indiquée, en plus de l'hypersensibilité, dans les risques de glaucome par fermeture de l'angle, de rétention urinaire, d'antécédents d'agranulocytose, d'association avec des dopaminergiques hors Parkinsoniens (cabergoline, quinagolide).

La rispéridone et l'aripiprazole n'ont pas de contre-indication formelle mis à part une hypersensibilité à l'un des constituants. L'olanzapine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un risque connu de glaucome à angle fermé. La quétiapine ne doit pas être prescrite lors de prise concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, tels que les inhibiteurs de la protéase du VIH, les antifongiques azolés, l'érythromycine, la clarithromycine et la néfazodone (17).

Les pathologies cardiaques et le diabète sont des contre-indications relatives pour les antipsychotiques conventionnels et atypiques (23).

2.5. Précautions d'emploi

Certaines situations nécessitent une précaution d'emploi : atteinte neurologique (maladie de Parkinson, AVC récent), association à d'autres sédatifs, phéochromocytome, épilepsie (diminution du seuil épileptogène), myasthénie, maladies cardiovasculaires (retentissement tensionnel), glaucome à angle fermé, adénome prostatique (effet anticholinergique) et terrains particuliers (femmes enceintes et personnes âgées) (14).

Lors d'une grossesse, le CRAT (centre de référence sur les agents tératogènes) recommande de ne pas arrêter brutalement le traitement par antipsychotiques. Si un traitement est nécessaire, il faudra alors atteindre une dose efficace et non sous-doser la patiente. Du fait des modifications pharmacocinétiques se produisant au cours de la grossesse, l'efficacité du traitement peut être modifiée, il faudra dans ce cas le réadapter. Les molécules les mieux tolérées sont la chlorpromazine, l'halopéridol et l'olanzapine (58).

La population hospitalisée à l'hôpital général étant assez âgée, les psychiatres de liaison devront être vigilants lors de la prescription d'antipsychotiques car ils peuvent interférer avec d'autres médicaments. De plus, la capacité d'élimination des patients âgés est diminuée, augmentant ainsi les risques de surdosage. Certains antipsychotiques sont fortement anticholinergiques et donc potentiellement confusiogène, pouvant aggraver l'état des patients. On pensera notamment à la cyamémazine, utilisée pour traiter les anxiétés résistantes. Néanmoins, la population gériatrique étant plus à risque de déclarer une démence ou un delirium, il faudra choisir l'antipsychotique le mieux toléré. Un consensus a défini la rispéridone comme l'antipsychotique de choix dans le traitement des delirium et des états psychotiques chez les patients âgés (59). D'autres études ont montré que pour le traitement de la schizophrénie chez les personnes âgées, la rispéridone ou l'olanzapine apparaissent pour être les plus pertinentes (60). Les habitudes de prescriptions sont en accord avec les recommandations. Les patients âgés atteints de schizophrénie seraient dans 87% des cas traités avec un antipsychotique de seconde génération (61).

Chez le sujet âgé dément, le risque de chute est multiplié par 8 sous AP1G. Il convient dans ce cas-là de préférer, dans la mesure du possible, une approche psycho comportementale non médicamenteuse. D'autres médicaments, comme l'ébastine (EBIXA©) ou la rivastigmine (EXELON©), pourront être utilisés préférentiellement dans le traitement des manifestations psycho comportementales des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (62).

Cette population tend aussi à recevoir plus facilement des AP2G que des benzodiazépines (63). En effet, les benzodiazépines, et surtout celles à demi-vie longue, ont des effets secondaires délétères chez les sujets âgés, dont les risques de chutes (64). Il faudra opposer ce risque-là à celui d'hypotension orthostatique, assez fréquente avec les antipsychotiques.

2.6. Métabolisme enzymatique

Les antipsychotiques sont majoritairement métabolisés par les cytochromes P450 2D6 et 3A4. De plus, les iso enzymes du cytochrome P450 1A2 métabolisent l'olanzapine et la clozapine. Des interactions médicamenteuses sont donc possibles et il faudra alors que le prescripteur soit vigilant.

On pensera notamment au tabac, inducteur du cytochrome CYP450-1A2, pouvant donc diminuer les concentrations des antipsychotiques, et à l'alcool, inducteur du cytochrome P450 3A4 (12,23).

Des médicaments sont également inhibiteurs enzymatiques. Dans ceux utilisés dans les pathologies cardiovasculaires, on retrouve : l'amiodarone, le clopidogrel, le flecaïnide, la fluvastatine, l'irbesartan et vérapamil. Dans les pathologies infectieuses, ce sont principalement : la ciprofloxacine, les antirétroviraux, l'érythromycine. Utilisée lors de greffe, la ciclosporine est inhibitrice du cytochrome P450 3A4. La paroxétine, souvent prescrite en association avec la rispéridone, est quant à elle inhibitrice du cytochrome 2D6.

D'autres sont inducteurs enzymatiques, ils diminueront donc l'efficacité du traitement antipsychotique. Le lansoprazole induit le cytochrome 1A2, comme l'oméprazole. La rifabutine et la rifampicine, médicaments antituberculeux, sont également de forts inducteurs enzymatiques. La dexaméthasone va elle aussi induire les cytochromes 2C9 et 3A4.

Lors de la prescription dans les services de soins somatiques, les psychiatres devront tenir compte des effets inhibiteurs des antipsychotiques. Par exemple, l'halopéridol est inhibiteur du cytochrome 2D6, comme la lévomépromazine et la rispéridone. La quétiapine est l'antipsychotique le plus fortement inhibiteur enzymatique, les iso enzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 sont inhibés ainsi que la glycoprotéine p (inhibiteur puissant qui plus est) (65).

L'association par exemple de quétiapine à un patient sous digoxine peut entraîner une inhibition de l'élimination du traitement cardiaque. De plus, la digoxine est un médicament à marge thérapeutique étroite et n'est métabolisée que par la glycoprotéine p. Cette combinaison est donc à risque de surdosage potentiellement dangereux pour le patient. D'autres médicaments sont à risque d'interactions également avec la quétiapine : vinblastine, vincristine, tacrolimus, bisoprolol, ciclosporine, dabigatran, nifédipine, rivaroxaban, saxagliptine, ticagrelor (Annexe 4 : Tableaux présentant les principaux métabolismes, inhibiteurs et inducteurs enzymatiques (65)Annexe 4 : Tableaux présentant les principaux métabolismes, inhibiteurs et inducteurs enzymatiques (65)).

2.7. Pratique clinique

2.7.1. Délai d'action

En général, les symptômes visés par la prescription d'antipsychotiques s'atténuent en une semaine, mais cela peut prendre plus de temps selon les patients. L'effet complet sur le comportement, la cognition et la stabilisation des affects s'observe plusieurs semaines après l'instauration du traitement.

Classiquement, on recommande d'attendre 4 semaines de traitement pour en observer l'effet. En pratique, il peut être nécessaire d'attendre 16 à 20 semaines pour obtenir une bonne réponse, notamment pour les symptômes positifs (66).

Avec un traitement par injections, comme pour le flupentixol, on observera une amélioration en quelques jours et un effet complet en une à deux semaines. La loxapine et la cyamémazine sont par exemple très utilisées dans le traitement d'urgence de l'anxiété ou des états d'agitation.

2.7.2. Formes à libération prolongée

Certains antipsychotiques sont disponibles en forme injectable à durée d'action prolongée, permettant ainsi une meilleure observance. Les molécules disponibles sous cette forme sont l'halopéridol, le zuclopenthixol, la pipotiazine, le flupentixol, l'olanzapine, l'aripiprazole et la rispéridone. L'intervalle entre deux injections varie selon les molécules et la dose utilisée. Il sera par exemple de deux semaines pour la rispéridone et de quatre pour l'halopéridol.

Une étude a montré une efficacité comparable à l'olanzapine par voie orale. L'inconvénient de cette voie est le risque pour le patient de développer un syndrome de delirium/sédation post-injection (67).

En cas de problème de tolérance autre, par exemple une hypersensibilité ou des troubles extrapyramidaux importants, il n'est pas possible d'arrêter le traitement. Les formes retardées ont ceci de délicat que si la molécule est en interaction avec un autre traitement il n'est pas possible d'arrêter le traitement antipsychotique retard. De plus les services de médecine doivent être vigilants sur les dates d'injection et être attentifs à vérifier la présence d'un tel traitement qui n'est pas toujours sur certaines ordonnances comportant des traitements per os.

Les adaptations de doses momentanées, comme par exemple lors de traitement inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques, ne seront pas possibles avec cette forme.

L'absence d'antidote rend cette voie au final plutôt compliquée. Il sera important d'évaluer le rapport bénéfice/risque avant d'initier un traitement comme celui-ci.

Certains traitements injectables d'action rapide d'AP1G ou d'AP2G (comme l'olanzapine ou l'aripiprazole) sont aussi disponibles et peuvent être utiles en cas de difficultés de prise per os.

2.7.3. En cas d'échec

Plusieurs alternatives sont possibles, il est recommandé d'essayer un autre antipsychotique atypique tel que la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine, l'amisulpride ou l'aripiprazole. Il est aussi possible d'accroître les doses ou de réaliser des associations avec d'autres classes de psychotropes pour certaines pathologies. Chez certains patients, il peut être nécessaire d'utiliser un antipsychotique classique.

Un programme de réhabilitation cognitive et sociale ainsi qu'une psychothérapie doivent être débutés en même temps que le traitement médicamenteux pour s'assurer du succès de la thérapie.

Dans le cas d'échec de deux antipsychotiques dans le traitement de la schizophrénie, il sera possible d'envisager la clozapine. Avant de penser à un échec de la thérapeutique, il est important de vérifier avec le patient l'observance, il sera alors possible de proposer des injections à long terme ou un antipsychotique avec moins d'effets secondaires. Une toxicomanie doit aussi être écartée. En cas d'inefficacité de la clozapine, l'électroconvulsivothérapie peut être une alternative.

Pour la cyamémazine dans le traitement de l'anxiété, il est possible d'associer ou de la remplacer par des benzodiazépines (72).

2.8. Principales molécules utilisées

Nous présenterons ici les molécules antipsychotiques les plus couramment utilisées en pratique clinique.

2.8.1. Cyamémazine

La cyamémazine, commercialisée sous le nom de TERCIAN, est probablement l'antipsychotique le plus prescrit en France à l'heure actuelle (73). Comme les autres AP1G, c'est un antagoniste dopaminergique D2.

Cette molécule a plusieurs indications en France : (17)

- les états psychotiques aigus comme chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques),
- le traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété chez l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles (non-pharmacologiques comme médicamenteuses),
- en association avec des antidépresseurs dans le traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisodes dépressifs majeurs,
- chez l'enfant à partir de 3 ans dans les troubles graves du comportement avec agitation et agressivité.

Cette polyvalence explique sa forte utilisation à l'hôpital. Cette molécule est surtout utilisée à faible dose (25-100mg) pour son action anxiolytique, plus que pour son potentiel antipsychotique (74).

Elle reste néanmoins un antipsychotique classique entraînant de nombreux effets indésirables. Dès les faibles doses (25 à 100 mg par jour, (70)), on retrouve une hypotension orthostatique, des effets anticholinergiques (sècheresse buccale, constipation), une sédation plus marquée en début de traitement, une indifférence, des variations de l'état thymique.

A doses plus élevées (50 à 300mg par jour), les effets indésirables des AP1G apparaîtront : dyskinésies précoces comme tardives, syndrome extrapyramidal, hyperprolactinémie, syndrome atropinique plus marqué, prise de poids et troubles glucolipidiques (17). La cyamémazine est à risque intermédiaire et dose-dépendant d'allongement de l'intervalle QT (Annexe 3 : Antipsychotiques et allongement de l'espace QT).

Contrairement aux benzodiazépines utilisées elles aussi dans le traitement de l'anxiété, la cyamémazine n'induit pas de réaction paradoxale.

Plusieurs contre-indications limitent son utilisation : hypersensibilité à l'un des composants, risque de glaucome par fermeture de l'angle, rétention urinaire, antécédents d'agranulocytose, association avec des dopaminergiques hors Parkinsoniens (cabergoline, quinagolide).

2.8.2. Halopéridol

Cette molécule découverte en 1957 est très bien connue des médecins somaticiens du fait de son ancienneté et des nombreuses études réalisées depuis sa commercialisation.

L'halopéridol est un antagoniste dopaminergique D2, ce qui réduit les symptômes positifs de psychose et les comportements agressifs, explosifs et hyperactifs (72). Il s'agit de la molécule de référence dans le traitement des états schizophréniques aigus et chroniques grâce à son action anti hallucinatoire puissante (14). Néanmoins, ce traitement n'est pas recommandé en première intention. On préférera utiliser des antipsychotiques de seconde génération à meilleure tolérance neurologique et à meilleure action sur les symptômes cognitifs et négatifs (75).

Le traitement avec cette molécule est fréquemment utilisé en France en cas d'échec du traitement par d'autres AP2G (14). Ce médicament est particulièrement efficace contre les symptômes positifs de psychoses, les comportements violents et agressifs (72). Ceci explique son utilisation dans les services de soins pour calmer le patient et atténuer la symptomatologie bruyante, pouvant mettre en danger le malade comme les soignants.

L'halopéridol a de multiples indications : manifestations de troubles psychotiques et états psychotiques aigus et chroniques, tics et vocalisation du syndrome de Gilles de la Tourette, traitement de seconde intention des troubles graves du comportement chez l'enfant (type agressivité ou hyperexcitabilité explosive) (17).

L'inconvénient de ce neuroleptique est sa tolérance. L'usage chez les patients atteints de dyskinésies tardives ou de symptômes extrapyramidaux doit être évité. L'halopéridol induit de nombreux effets secondaires : (17)

- agitation, insomnie (très fréquents), dépression, troubles psychotiques (fréquents), état confusionnel, diminution de la libido, impatience (peu fréquents),
- trouble extrapyramidal, hyperkinésie, céphalées (très fréquents), dyskinésies tardives, dystonie, dyskinésie, akathisie (fréquentes), convulsion, parkinsonisme, sédation (peu fréquents), syndrome malin des neuroleptiques (rare),
- tachycardie (peu fréquente), allongement de l'intervalle QT (rare),
- hypotension orthostatique (fréquente),
- constipation, bouche sèche, hyper sialorrhée, nausées, rétention urinaire (fréquents),
- troubles de l'érection (fréquents), aménorrhée, dysménorrhée, gêne, douleur mammaire (peu fréquentes),
- perte, prise de poids (fréquentes).

De plus, de fortes doses peuvent aggraver les symptômes négatifs et avoir un effet dépressogène. L'ajout de ce médicament à un traitement antipsychotique déjà présent augmente le risque pour le patient de développer des effets secondaires.

L'halopéridol présente de nombreuses contre-indications par rapport à d'autres antipsychotiques, on retrouve : (17)

- une hypersensibilité à l'un des composants,
- un état comateux, une dépression du système nerveux central (due à l'alcool ou à d'autres dépresseurs centraux), des lésions connues des noyaux gris centraux,
- des manifestations cardiaques cliniquement significatives, par exemple un infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque décompensée...
- un allongement de l'intervalle QTc, des antécédents d'arythmie cardiaque ou de torsades de pointes,
- une hypokaliémie non corrigée,
- des médicaments dopaminergiques hors parkinsoniens.

Ces effets secondaires et contre-indications incitent les psychiatres de liaison à limiter leur prescription. Les services de soins somatiques l'utilisent dans l'urgence, les effets secondaires pouvant sembler acceptables vis-à-vis de l'efficacité recherchée. De même pour les contre-indications, le fait que le malade soit à l'hôpital permet d'avoir accès à de nombreux moyens pour évaluer la tolérance et les risques pris lors de l'utilisation de l'halopéridol : bilans biologiques, suivi de tension artérielle, électrocardiogrammes...

2.8.3. Loxapine

La loxapine est aussi un neuroleptique indiqué dans les états psychotiques aigus et chroniques par voie orale, et dans les états d'agitation, d'agressivité et d'anxiété associée à des troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité utilisable par voie per os ou injectable (17).

A dose habituelle, on la considère comme un neuroleptique car elle entraîne un syndrome extrapyramidal et une hyperprolactinémie. Mais, comme la cyamémazine, à dose inférieure (50 à 300 mg/jour) (17), on peut la considérer comme un antipsychotique atypique (72).

La loxapine présente de nombreux effets secondaires (71):

- sédation, dyskinésies précoces et tardives, syndrome malin des neuroleptiques, convulsions,
- hypotension orthostatique, effets atropiniques : sécheresse de bouche, constipation, rétention urinaire, troubles de l'accommodation,
- hyperprolactinémie, prise ou perte de poids,
- asthénie.

Le Vidal n'indique que peu d'effets cardiométaboliques mais ce risque est mal caractérisé (14).

La forme injectable est très utilisée dans l'urgence. Il faudra néanmoins éviter cette molécule chez les patients à risque de dyskinésies tardives en raison de sa toxicité extrapyramidale. Stahl recommande de prescrire la loxapine contre les symptômes positifs de psychose, l'hyperactivité motrice ou végétative et les comportements violents et agressifs (72).

2.8.4. Risperidone

Pharmacologiquement, la rispéridone se définit par son agonisme partiel sérotoninergique (5HT_{2a} et 5HT₇), dopaminergique (D₂) et par son antagonisme adrénergique (alpha 1 et 2). Cet antipsychotique est considéré comme atypique à faible dose mais présente des caractéristiques des AP1G à fortes doses, comme un syndrome extrapyramidal (14). Le RCP (résumé des caractéristiques du produit) indique qu'à des doses supérieures à 10mg/jour, l'incidence des symptômes extrapyramidaux augmente (43).

Le Vidal présente différentes indications (17) :

- le traitement de la schizophrénie (par voie orale et intramusculaire) et la prévention de la rechute, le traitement d'autres troubles psychotiques,
- le traitement de l'état maniaque aigu (par voie orale, en monothérapie ou en association avec le lithium ou le valproate) et de l'épisode maniaque modéré à sévère associé aux troubles bipolaires,
- le traitement de courte durée de l'agressivité persistante : chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non pharmacologiques, et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient et les autres, dans le trouble de conduites des enfants de plus de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne (72,74).

La rispéridone n'a pas de contre-indication formelle mis à part une hypersensibilité à l'un des constituants, ce qui la rend facile à utiliser par les médecins. De plus, elle interagit faiblement avec les autres médicaments. Il est néanmoins nécessaire de rester prudent lors d'association avec d'autres molécules allongeant l'intervalle QT ou ayant des effets hypotenseurs ou déprimeurs centraux (17).

La rispéridone présente des effets secondaires communs aux antipsychotiques de seconde génération mais aussi à certains des AP1G. On retrouve entre autre : un syndrome extrapyramidal (fréquent), des insomnies (très fréquentes), une hyperprolactinémie, des troubles cardiométaboliques (prise de poids), une somnolence, un syndrome atropinique (fréquent) (17). Le syndrome extrapyramidal est plus souvent décrit pour cette molécule que pour les autres AP2G (76).

2.8.5. Olanzapine

L'olanzapine est un antipsychotique atypique à action antagoniste dopaminergique D2 et sérotoninergique 5HT2c, muscarinique M1, histaminergique H1 et adrénérgique alpha1.

Cette molécule peut être prescrite dans différentes indications :

- le traitement de la schizophrénie et la prévention des rechutes,
- la manie aiguë, modérée à sévère, en monothérapie et en traitement d'appoint du lithium ou du valproate de sodium,
- la prévention de la rechute du trouble bipolaire, dans le cas d'une réponse positive à l'olanzapine lors d'un épisode (17).

En pratique clinique, on l'utilisera principalement dans les cas de psychoses ou de troubles bipolaires résistant au traitement par d'autres antipsychotiques. De plus, l'olanzapine pourrait peut-être avoir un effet potentialisateur de traitement dans le trouble bipolaire ou la dépression unipolaire résistante (72).

L'olanzapine peut induire fréquemment une prise de poids (31), une somnolence, une hypotension orthostatique et une hyperprolactinémie, correspondant aux blocages des voies neurotransmettrices (17). On observe fréquemment, des troubles lipidiques, une augmentation de l'appétit, des vertiges, des dyskinésies et un syndrome atropinique, et cela potentiellement plus qu'avec les autres antipsychotiques (35).

Ses effets indésirables doivent être pris en compte par le prescripteur, d'autant plus à l'hôpital général où de nombreuses pathologies somatiques se surajoutent à l'incident psychiatrique.

2.8.6. Clozapine

La clozapine est un antipsychotique atypique, antagoniste sérotoninergique (5HT2A) et dopaminergique (D2).

La clozapine est indiquée chez les patients schizophrènes résistants au traitement et ceux présentant avec les autres antipsychotiques des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger. Cette molécule est également indiquée dans le traitement de troubles psychotiques survenant lors de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie habituelle.

La clozapine présente de multiples effets secondaires (Annexe 1: Principaux effets secondaires selon les antipsychotiques (17)). De plus, avec le risque d'agranulocytose, le patient sera soumis à des examens réguliers.

On retrouve comme contre-indications :

- l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- les patients ne pouvant être soumis à des analyses de sang régulières,
- les antécédents de granulopénie, d'agranulocytose toxique, idiosyncrasique ou induite par clozapine,
- l'insuffisance médullaire fonctionnelle,
- l'épilepsie contrôlée,
- la psychose alcoolique ou induite par d'autres toxiques,
- les états comateux,
- le collapsus circulatoire,
- la dépression du système nerveux central,
- les troubles rénaux ou cardiaques sévères,
- les affections hépatiques,
- l'iléus paralytique.

De plus, l'initiation d'un traitement par clozapine ne doit pas être faite en même temps que d'autres médicaments connus pour induire une agranulocytose (69).

2.8.7. Aripiprazole

L'aripiprazole est un des derniers antipsychotiques commercialisés (2007). D'un point de vue purement pharmacologique, c'est un agoniste partiel dopaminergique D2, un antagoniste sérotoninergique 5HT2a et un agoniste 5HT1a. Cette modulation dopaminergique permet une action antipsychotique en limitant les effets secondaires. L'aripiprazole agit en effet sur la voie méso corticale et la voie méso limbique, mais n'a pas d'effets sur la voie nigrostriée et tubéroinfundibulaire (14,18).

Les indications de cette molécule sont :

- le traitement de la schizophrénie et la prévention des rechutes chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans,
- le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type 1 et la prévention des récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant déjà présenté des épisodes maniaques et ayant répondu à un traitement par aripiprazole (17).

On peut rajouter à ces indications un effet suggéré dans les troubles de l'humeur comme potentialisateur (14). De plus, des études montrent une efficacité pouvant être comparable à la rispéridone dans l'amélioration des symptômes psychiatriques des patients atteints de démences, avec moins d'effets secondaires pour l'aripiprazole (77).

L'aripiprazole est bien toléré. Les effets secondaires fréquents sont une agitation, une insomnie, une anxiété. On retrouve aussi une constipation et des troubles de la vision (fréquents) (34).

L'avantage de cette molécule est sa tolérance d'un point de vue cardiométabolique du fait de l'absence d'effets antihistaminiques et sérotoninergiques 5HT2c (18,35). Un autre avantage certain est l'absence d'hyperprolactinémie (24). Le seul effet cardiométabolique retrouvé est une tachycardie (peu fréquente) (34). Néanmoins, d'autres études montrent une toxicité cardiométabolique comparable à la quétiapine, notamment sur le cholestérol total et le LDL-cholestérol (63).

L'inconvénient de cette nouvelle molécule est la description parfois de recrudescences anxieuses à l'introduction, on pourra ajouter une benzodiazépine en début de traitement pour calmer le patient. Il existe également un risque d'agitation indirecte liée à l'akathisie induite par le traitement, dans ce cas, il serait possible d'utiliser des anticholinergiques ou des benzodiazépines. Lors de relai et pour limiter le risque de réapparition de symptômes psychotiques, il faudra laisser la molécule précédant l'introduction de l'aripiprazole un mois avec une diminution progressive.

2.8.8. Quétiapine

Cet antipsychotique est indiqué dans le traitement de la schizophrénie, des troubles bipolaires (épisodes maniaques modérés à sévères, épisodes dépressifs majeurs, prévention des récives ayant répondu positivement lors d'un épisode maniaque ou dépressif) et comme traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur et ayant répondu insuffisamment à un antidépresseur en monothérapie (78).

Cette molécule est maintenant souvent utilisée car elle possède un potentiel anxiolytique intéressant. De plus, elle a montré une rapidité d'action dans les dépressions bipolaires (79).

Elle présente de nombreux effets secondaires (78) :

- diminution du taux d'hémoglobine (très fréquente), leucopénie, diminution du nombre de neutrophiles (fréquentes),
- hyperprolactinémie, diminution de la T4 totale, libre et de la T3 totale (fréquentes),
- augmentation des triglycérides, du cholestérol total, prise de poids et diminution du cholestérol HDL (très fréquents), augmentation de l'appétit, augmentation de la glycémie,
- vertiges, somnolence, céphalées, symptômes extrapyramidaux (très fréquents), convulsions (peu fréquentes),
- tachycardie (fréquente), allongement de l'espace QT, bradycardie (peu fréquents),
- bouche sèche (très fréquente), constipation, vomissements, vision voilée, hypotension orthostatique (fréquents),
- symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement (très fréquents).

Comparée à la rispéridone ou à l'olanzapine, la quétiapine a un risque plus faible de mortalité, d'accidents vasculaires cérébraux. Par contre elle présente plus de risque de chute. D'un point de vue cardiométabolique, elle se situe entre l'olanzapine et la rispéridone (80). De plus, sa toxicité cardiométabolique et endocrinienne explique son utilisation faible lors de sa commercialisation (81).

Cette molécule est plus à risque d'interaction médicamenteuse que les autres antipsychotiques de par son action inhibitrice forte sur certains iso enzymes du cytochrome P450 et sur la glycoprotéine p (Annexe 4 : Tableaux présentant les principaux métabolismes, inhibiteurs et inducteurs enzymatiques (65)).

3. Etude réalisée en psychiatrie de liaison

3.1. Matériel et méthode

3.1.1. Objectifs et critères de jugement

3.1.1.1. *Objectif et critère principal d'évaluation*

L'objectif principal de cette étude est d'observer dans quelles catégories d'indications les antipsychotiques sont prescrits, pour les comparer à d'autres études et apprécier leurs adéquation avec les AMM.

Le critère principal d'évaluation sera le diagnostic posé par le psychiatre de liaison lors de la première consultation.

3.1.1.2. *Objectifs et critères secondaires d'évaluation*

Les objectifs secondaires sont :

- la prévalence des antipsychotiques dans la population générale vue par le psychiatre de liaison,
- la part des demandes des services de soins et l'incidence des antipsychotiques sur les consultations,
- les tendances d'intervention du psychiatre de liaison sur le traitement antipsychotique lors de la première consultation avec le patient.

Les critères secondaires d'évaluation seront le nombre d'antipsychotiques prescrits, le nom des services dans lesquels les patients sont hospitalisés, le nombre, la moyenne et l'écart-type des consultations, les différentes interventions faites par le psychiatre de liaison.

3.1.2. Méthodologie

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique pharmacoépidémiologique non-interventionnelle.

3.1.3. Population étudiée

3.1.3.1. Description de la population

La population étudiée comprend tous les patients vus par le service de psychiatrie de liaison en 2012.

3.1.3.2. Critères d'inclusion

Les dossiers inclus sont ceux pour lesquels le patient était majeur et qui mentionnaient un traitement par antipsychotique.

3.1.3.3. Critères d'exclusion

Des patients sont vus par les psychiatres du service de psychiatrie 2 et un médecin psychogériatre et n'ont pas été inclus. Les services manquants sont le secteur de gériatrie de soins de suite de l'hôpital Bellier et Saint Jacques et tout le secteur de rééducation fonctionnelle de l'hôpital Saint Jacques.

3.1.4. Déroulement de l'étude

Le recueil a été fait à partir des comptes rendus de consultations, situés dans les dossiers d'archives du CHU.

Différentes données ont été renseignées :

- l'âge,
- le sexe,
- le service de soin demandeur,
- le nombre de consultations,
- la présence ou non d'antipsychotiques au moment et à l'issue de la consultation, et si oui la dénomination commune internationale et l'indication,
- le type d'intervention (poursuite, modification, introduction) sur l'antipsychotique,
- le diagnostic posé à l'issue de la première consultation par le psychiatre de liaison
- la catégorie de diagnostic.

3.1.5. Outil d'évaluation de l'étude

3.1.5.1. Médicaments renseignés

Tous les antipsychotiques prescrits sont inclus dans l'étude. Les autres médicaments ne sont pas notifiés.

3.1.5.2. Diagnostics

Le diagnostic pris en compte est le diagnostic psychiatrique posé par le psychiatre de liaison suite à sa première consultation avec le patient.

3.1.5.3. Groupes de diagnostics

Sur discussion d'experts et pour des raisons de faisabilité, cinq grands groupes ont été créés pour rassembler les diagnostics : Anxiodépression, Delirium, Psychose, Manie/Hypomanie et Troubles de l'adaptation.

La catégorie « delirium » regroupe toutes les confusions et syndromes confusionnels, les désorientations temporo-spatiales. Les hallucinations visuelles hors-psychotiques, les fluctuations de la vigilance et les troubles post-opératoires psychiatriques sont rassemblés dans cette catégorie.

La catégorie « psychose » rassemble la schizophrénie, les troubles délirants persistants, les délires organiques (incluant les délires sur terrain de démence).

La catégorie « troubles de l'adaptation » comprend les réactions aiguës à un facteur de stress, les angoisses ou les modifications du comportement liées à une cause explicite, identifiable mais également les troubles de la personnalité.

La catégorie « anxiodépression » prend en compte les épisodes dépressifs majeurs, avec ou sans symptômes psychotiques, durables et les patients sous antidépresseurs.

La catégorie « manie/hypomanie » inclue les patients dans un état maniaque ou submaniaque.

3.1.5.4. Intervention faite par le psychiatre

L'intervention faite par le psychiatre de liaison lors de la première consultation avec le patient a été notifiée de la façon suivante :

- Introduction : de tous nouvel antipsychotique,
- modification : de la posologie ou du dosage,
- poursuite : du traitement en cours.

Par manque de clarté dans les comptes rendus de consultations, les cas de suppression de médicaments n'ont pas pu être saisis.

3.1.6. Saisie et traitement des données

3.1.6.1. Saisie des données

Les données ont été saisies à l'aide du programme Excel.

3.1.6.2. Statistiques

Les variables analysées sont le nombre de consultations, les services de soins demandeurs, les molécules prescrites, les catégories de diagnostics.

La description de ces variables sera faite par des pourcentages, des moyennes et des écart-types.

Du fait de la variabilité trop grande du nombre de consultations et d'interventions, les variables molécules, diagnostics et interventions ne seront analysées que sur les premières consultations des psychiatres.

Pour la catégorie de diagnostics et les molécules antipsychotiques, une analyse factorielle de composantes a été réalisée, permettant une vision multivariée de l'usage des antipsychotiques. Dans l'analyse factorielle de composante, tous les médicaments n'ont pas été pris en compte car les effectifs liés à ces médicaments ne sont pas assez importants (inférieurs à 6 patients traités). Des effectifs trop faibles ont pour conséquence d'étirer les représentations graphiques de par leur grande influence dans les calculs. Pour éviter cela, ces médicaments ont été supprimés des analyses.

Les médicaments exclus de l'analyse factorielle de composante sont les suivants : amisulpride (un patient traité), flupentixol (deux), lévomépromazine (cinq), pipampérone (deux), propériciazine (un), quétiapine (un), sulpiride (un), tiapride (quatre) et zuclopenthixol (trois).

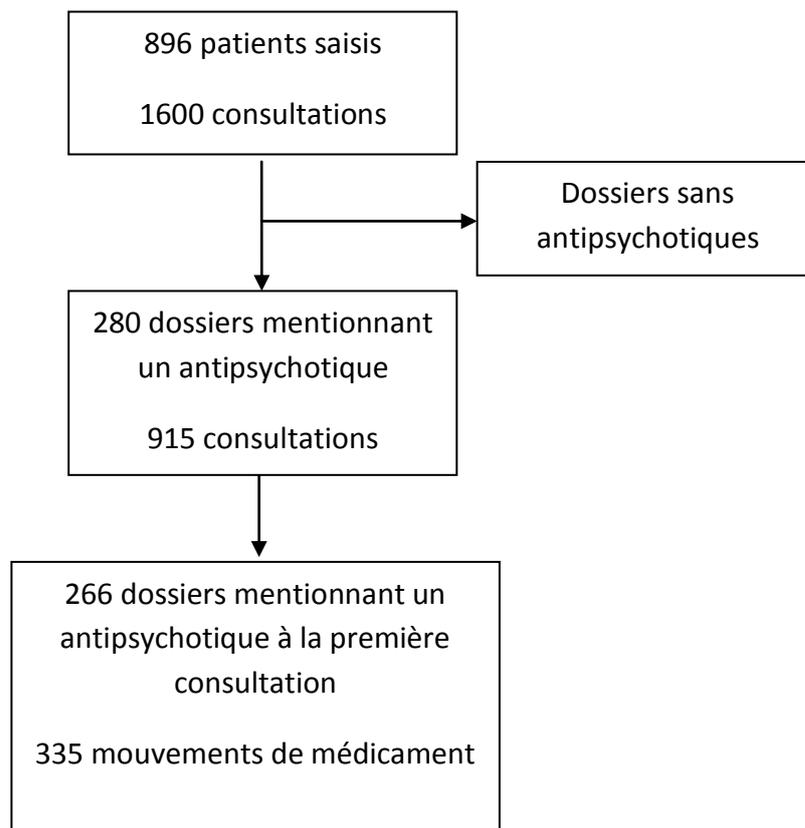
3.1.7. Aspects administratifs et réglementaires

Les données nominatives ont été traitées dans le service de psychiatrie de liaison. La base de données a été totalement anonymisée, aussi bien les patients que les prescripteurs. Les dates des consultations n'ont pas été renseignées. Une déclaration à la CNIL n'est donc pas nécessaire pour la réalisation de cette étude. De plus, le caractère rétrospectif garantit l'absence de modification de la relation patient/malade.

3.2. Résultats

3.2.1. Caractéristiques générales de la population étudiée

896 patients ont été analysés. 280 ont été inclus. Le nombre total de consultations dans l'année 2012 est de 1600. Pour les dossiers mentionnant un antipsychotique, le nombre de consultations est de 358. L'organigramme ci-dessous représente la population étudiée et le nombre de consultations.



Le tableau ci-dessous représente la moyenne de consultations par patient, pour la population totale et pour les dossiers mentionnant un antipsychotique. Malgré l'intrication des deux populations, les patients en contact avec des antipsychotiques sont plus suivis que la population générale.

TABLEAU 7 : NOMBRE DE CONSULTATIONS

	Moyenne	Ecart-type
Nombre de consultations par patient		
Population totale	1,83	1,81
Dossiers mentionnant un antipsychotique	4,24	2,50

Le ratio hommes/femmes est équilibré (0,925) chez les patients vus par la psychiatrie de liaison et pour les dossiers mentionnant un antipsychotique. La moyenne d'âge des patients saisis est de 58 ans en moyenne (avec un écart-type de 18 ans).

3.2.2. Prévalence des antipsychotiques

Dans l'ensemble des premières consultations réalisées par les psychiatres de liaison en 2012, on retrouve dans 15,40% des cas la présence initiale d'antipsychotiques. Dans la moitié des cas des dossiers mentionnant un antipsychotique, les patients sont déjà sous traitement antipsychotique à l'arrivée du psychiatre. Le tableau ci-dessous synthétise ces données.

TABLEAU 8 : PREVALENCE DES PATIENTS PRENANT UN ANTIPSYCHOTIQUE AVANT L'ARRIVEE DU PSYCHIATRE DE LIAISON

	Pourcentage	Effectif
Patients saisis	15,40	896
Dossiers mentionnant un antipsychotique	49,29	280

Les antipsychotiques de première génération représentent près de 60% des antipsychotiques (107 prescriptions d'AP1G pour 70 d'AP2G).

3.2.3. Prévalence des patients selon la catégorie de diagnostic

Les effectifs sont plutôt équilibrés, sauf pour la catégorie de diagnostic « manie/hypomanie » qui ne représente que peu de patients. 4 patients ont été diagnostiqués avec une dépression avec symptômes psychotiques, représentant très peu (7,5%) des patients de la catégorie « anxiodépression ». 9 patients souffraient de troubles de la personnalité dans les patients saisis dans les « troubles de l'adaptation ». Dans la catégorie « psychose », 7 patients ont été inclus en présentant une démence avec des symptômes psychotiques et 10 avec une psychose organique.

Le tableau ci-dessous mentionne le nombre de patients par catégorie de diagnostics.

TABLEAU 9 : PREVALENCE DES PATIENTS SELON LA CATEGORIE DE DIAGNOSTIC

	Patients	Pourcentage
Troubles de l'adaptation	78	29,32%
Psychose	67	25,19%
Delirium	56	21,05%
Anxiodépression	53	19,92%
Manie/hypomanie	12	4,51%
Total	266	100,00%

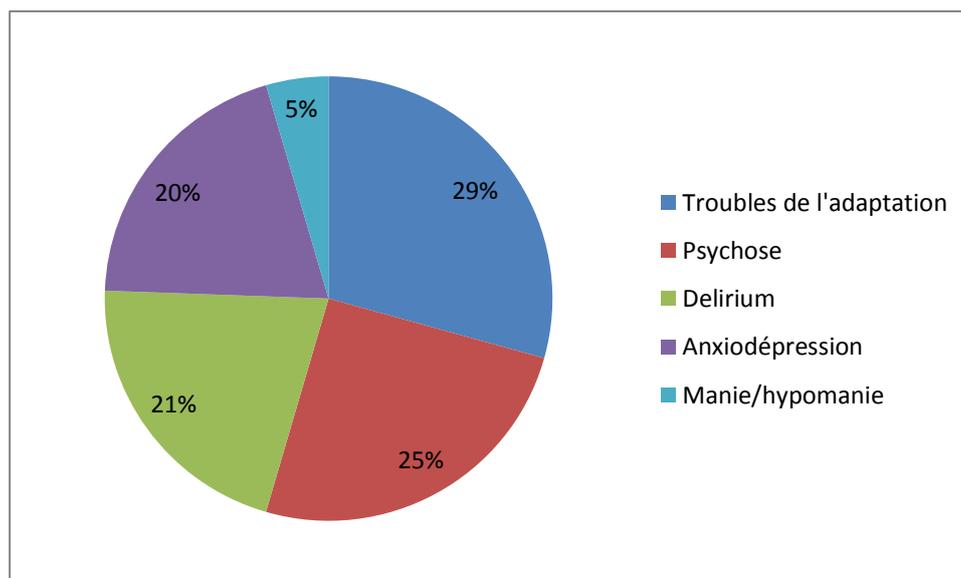


FIGURE 1 : PREVALENCE DES PATIENTS SELON LA CATEGORIE DE DIAGNOSTIC

3.2.4. Services de soins somatiques

Les services les plus concernés par les consultations des psychiatres de liaison sont (par ordre décroissant) : l'endocrinologie, la médecine interne, la neurochirurgie-neurotraumatologie, la neurologie-unité neurovasculaire, la pneumologie, la médecine aigüe gériatrique, la cardiologie et maladies cardiovasculaires, la chirurgie orthopédique et traumatologique, l'hépto-gastro-entérologie et la chirurgie thoracique et cardio-vasculaire. Les services d'endocrinologie, de médecine interne et neurologie (neurochirurgie et neurologie) rassemblent près d'un tiers des consultations réalisées par la psychiatrie de liaison.

La figure ci-dessous présente la part des services demandeurs de consultations pour les dossiers mentionnant un antipsychotique.

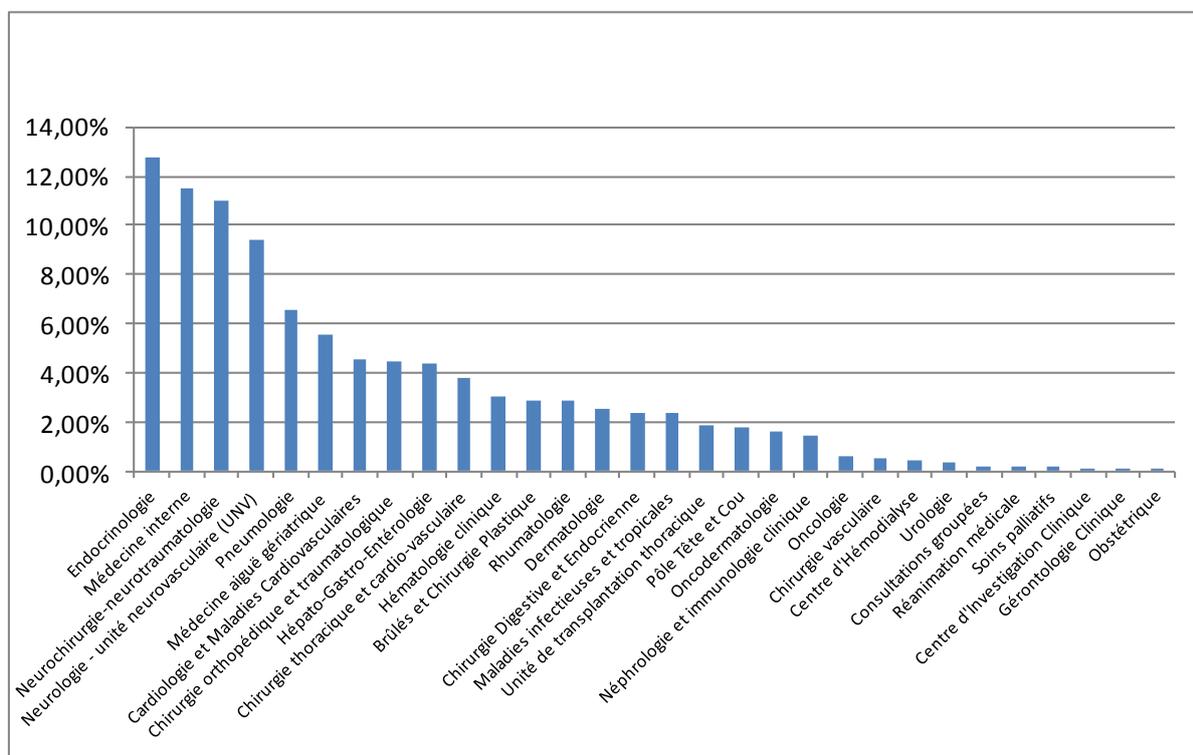


FIGURE 2 : ORIGINE DES DEMANDES

3.2.5. Intervention du psychiatre à l'issue de la première consultation

3.2.5.1. Intervention du psychiatre pour les dossiers mentionnant un antipsychotique

Le psychiatre de liaison intervient sur le traitement antipsychotique dans 70% des cas. Dans 57% des consultations, les psychiatres de liaison vont introduire un nouvel antipsychotique. Le traitement sera poursuivi dans 30% des cas. Dans seulement 13% des cas, le traitement sera modifié. Le tableau ci-dessous reprend les données citées.

TABLEAU 10 : INTERVENTIONS DU PSYCHIATRE LORS DE LA PREMIERE CONSULTATION

	Effectif	Pourcentage
Introduction	191	57,02
Poursuite	99	29,55
Modification	45	13,43
	335	100

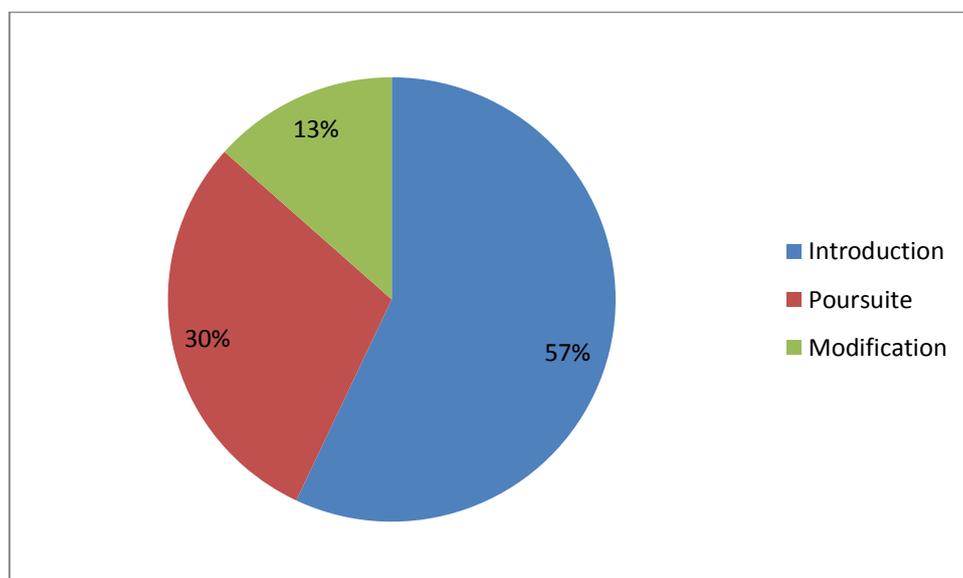


FIGURE 3 : INTERVENTION DU PSYCHIATRE A L'ISSUE DE LA PREMIERE CONSULTATION

3.2.5.2. Intervention du psychiatre par catégorie de diagnostics

Dans les catégories de diagnostics « peu apparentées à un traitement antipsychotique », c'est-à-dire les « troubles de l'adaptation » et la catégorie « anxiodépression », on retrouve une prédominance d'introduction. On pensera notamment aux troubles anxieux et de l'humeur ainsi qu'aux troubles de l'adaptation, où les antipsychotiques ne sont pas les traitements de première intention mais servent plutôt à calmer l'anxiété résistante du patient, à éviter un passage à l'acte ou encore à potentialiser le traitement antidépresseur.

Dans les « delirium », les antipsychotiques sont introduits ici dans plus de 60% des cas, mais on remarque une part non négligeable de modification (20%) par rapport aux autres catégories de diagnostics.

Le traitement des patients de la catégorie « psychose » est poursuivi ici dans la moitié des cas rencontrés par les psychiatres. Dans 37% de dossiers, un nouvel antipsychotique ou neuroleptique sera introduit.

La catégorie de diagnostic « manie/hypomanie » présente le plus grand nombre de modification par rapport aux autres catégories de diagnostic. L'introduction d'antipsychotiques représente néanmoins plus de la moitié des cas. Cette catégorie de diagnostic ne compte que peu d'interventions (15) car peu de patients.

Les tableaux ci-dessous représentent la part de chaque intervention pour les dossiers comprenant un antipsychotique, et ce par catégories de diagnostics :

3.2.5.2.1. *Psychose*

TABLEAU 11 : INTERVENTION DANS LA CATEGORIE "PSYCHOSE"

	Fréquence	Pourcentage
Introduction	39	37,14
Modification	15	14,29
Poursuite	51	48,57
	105	100

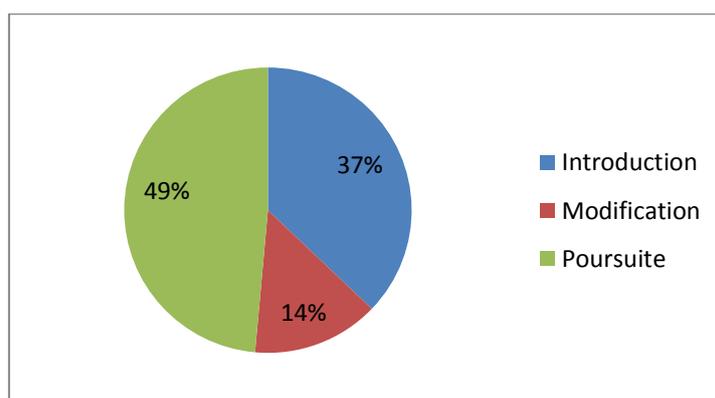


FIGURE 4 : INTERVENTION DANS LA CATEGORIE « PSYCHOSE »

3.2.5.2.2. Troubles de l'adaptation

TABLEAU 12 : INTERVENTION DANS LA CATEGORIE "TROUBLES DE L'ADAPTATION"

	Fréquence	Pourcentage
Introduction	55	67,07
Modification	7	8,54
Poursuite	20	24,39
	82	100

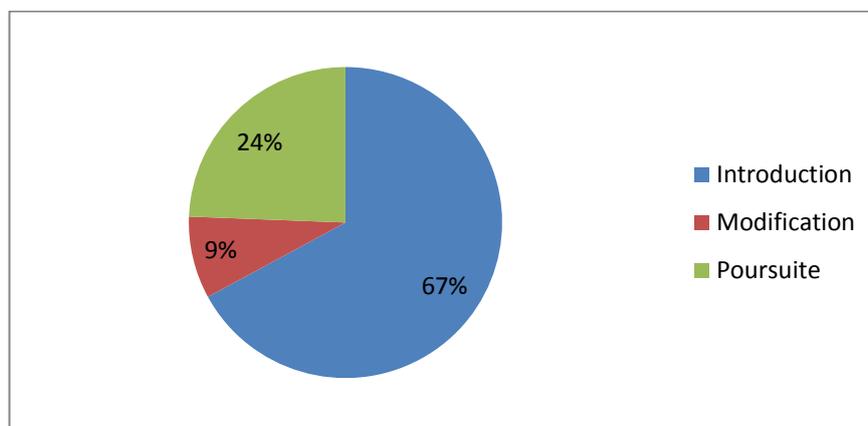


FIGURE 5 : INTERVENTION DANS LA CATEGORIE « TROUBLES DE L'ADAPTATION »

3.2.5.2.3. Delirium

TABLEAU 13 : INTERVENTION DANS LA CATEGORIE "DELIRIUM"

	Fréquence	Pourcentage
Introduction	46	61,33
Modification	16	21,33
Poursuite	13	17,34
	75	100

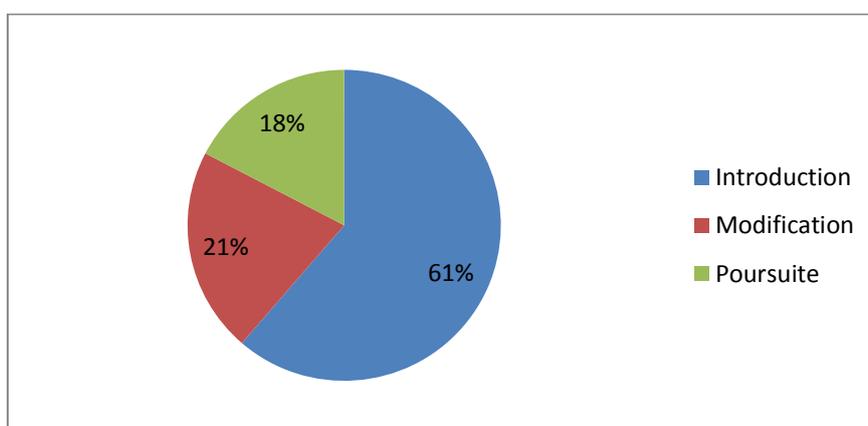


FIGURE 6 : INTERVENTION DANS LA CATEGORIE « DELIRIUM »

3.2.5.2.4. Anxiodépression

TABLEAU 14 : INTERVENTION DANS LA CATEGORIE "ANXIODEPRESSION"

	Fréquence	Pourcentage
Introduction	43	74,14
Modification	2	3,45
Poursuite	13	22,41
	58	100

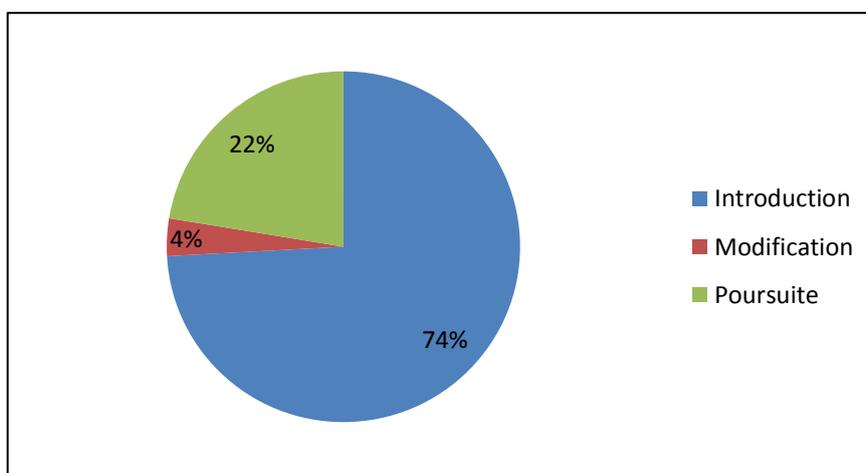


FIGURE 7 : INTERVENTION DANS LA CATEGORIE « ANXIODEPRESSION »

3.2.5.2.5. Manie/Hypomanie

TABLEAU 15 : INTERVENTION DANS LA CATEGORIE "MANIE/HYPOMANIE"

	Fréquence	Pourcentage
Introduction	8	53,34
Modification	5	33,33
Poursuite	2	13,33
	15	100

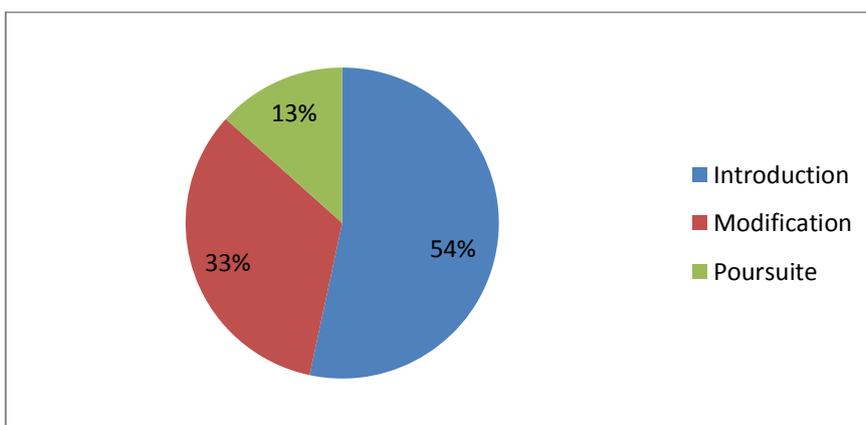


FIGURE 8 : INTERVENTION DANS LA CATEGORIE « MANIE/HYPOMANIE »

3.2.6. Molécules antipsychotiques prescrites lors de la première consultation

3.2.6.1. Molécules antipsychotiques mentionnées avant et après passage du psychiatre

Les molécules les plus retrouvées sont la cyamémazine, la rispéridone, l'halopéridol et l'olanzapine. De celles-ci, l'halopéridol est la seule qui soit moins prescrite après intervention des psychiatres de liaison. Les antipsychotiques de première génération représentent près de 60% des molécules retrouvées avant passage de la psychiatrie de liaison. La tendance s'équilibre après la consultation. La cyamémazine représente respectivement 40% et 60% de la part de ces antipsychotiques de première génération avant et après consultation.

La figure et le tableau ci-dessous résument la part de chaque molécule antipsychotique avant et après passage du psychiatre de liaison et leur pourcentage d'augmentation et de diminution. L'augmentation et la diminution n'ont été calculées que pour les molécules avec un effectif supérieur ou égal à 5.

TABLEAU 16 : MOLECULES ANTIPSYCHOTIQUES PRESCRITES AVANT ET APRES PASSAGE DU PSYCHIATRE

	Avant consultation		Après consultation		Augmentation/Diminution
Cyamémazine	46	25,99%	99	34,02%	+115,22%
Rispéridone	32	18,08%	65	22,34%	+103,13%
Halopéridol	25	14,12%	14	4,81%	-44,00%
Olanzapine	19	10,73%	45	15,46%	+136,84%
Aripiprazole	13	7,34%	13	4,47%	0,00%
Loxapine	13	7,34%	16	5,50%	+23,08%
Alimémazine	9	5,08%	13	4,47%	+44,44%
Clozapine	6	3,39%	10	3,44%	+66,67%
Lévomépromazine	6	3,39%	5	1,72%	-16,67%
Tiapride	2	1,13%	3	1,03%	
Amisulpride	1	0,56%	1	0,34%	
Flupentixol	1	0,56%	1	0,34%	
Propériciazine	1	0,56%	1	0,34%	
Pipampérone	1	0,56%	0	0,00%	
Sulpiride	1	0,56%	1	0,34%	
Zuclopenthixol	1	0,56%	3	1,03%	
Quétiapine	0	0,00%	1	0,34%	

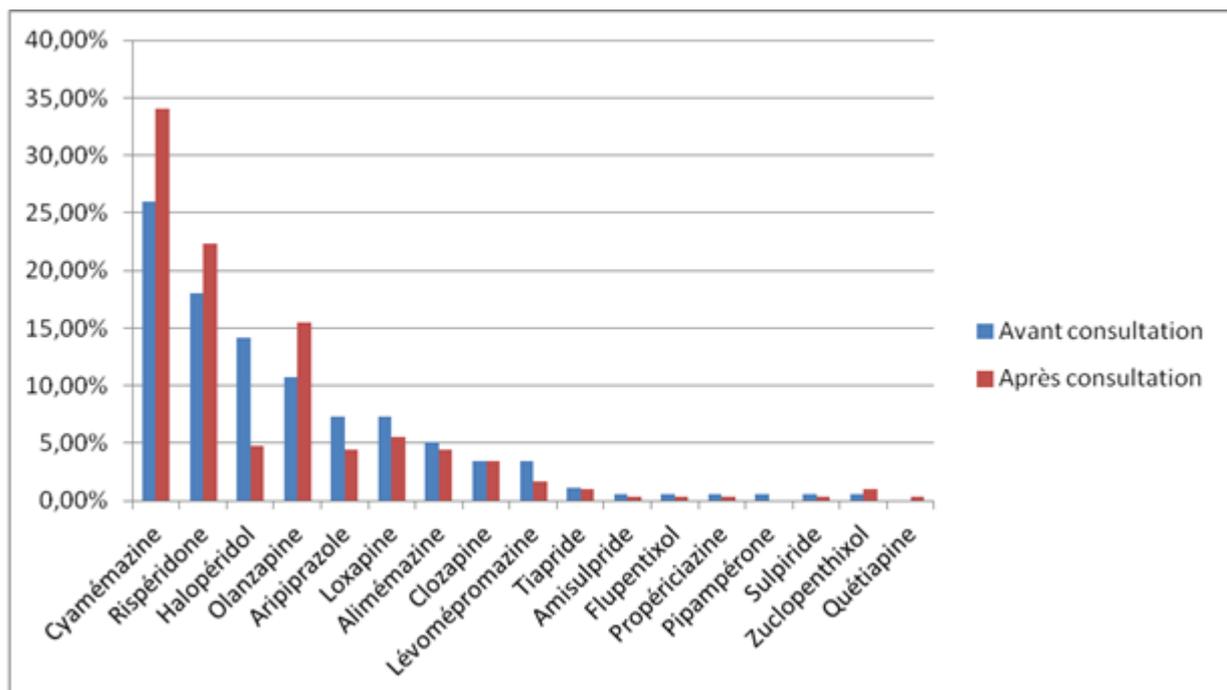


FIGURE 9 : MOLECULES PRESCRITES

3.2.6.2. Molécules prescrites par catégorie de diagnostics après consultation avec le psychiatre

Dans le tableau ci-dessous, on prend comme base les catégories de diagnostics pour observer la part des médicaments dans chaque groupe. Par exemple, dans la catégorie « anxiodépression », la cyamémazine représente 34% des antipsychotiques utilisés. « n » représente le total de mouvements de médicaments pour chaque catégorie de diagnostics.

TABLEAU 17 : MOLECULES PRESCRITES SELON LES CATEGORIES DE DIAGNOSTICS

	Psychose (n=105)	Troubles de l'adaptation (n=83)	Delirium (n=75)	Anxiodépression (n=58)	Manie, hypomanie (n=15)
Cyamémazine	23,82%	51,81%	21,34%	34,48%	53,32%
Olanzapine	15,24%	12,05%	10,67%	29,31%	26,67%
Rispéridone	26,67%	13,25%	41,33%	18,97%	6,67%
Clozapine	0,95%	7,23%	1,33%	5,18%	0,00%
Loxapine	8,57%	2,41%	6,67%	3,45%	6,67%
Quétiapine	0,00%	0,00%	0,00%	3,45%	0,00%
Alimémazine	0,00%	8,43%	5,33%	1,72%	0,00%
Amisulpride	0,00%	0,00%	0,00%	1,72%	0,00%
Aripiprazole	5,71%	3,61%	2,67%	1,72%	6,67%
Chlorpromazine	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Flupentixol	0,95%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Halopéridol	8,57%	0,00%	8,00%	0,00%	0,00%
Lévomépromazine	3,81%	1,21%	1,33%	0,00%	0,00%
Pipampérone	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Propériciazine	0,95%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Sulpiride	0,00%	0,00%	1,33%	0,00%	0,00%
Tiapride	1,90%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zuclopenthixol	2,86%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Totaux	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Les cinq figures ci-dessous représentent la part de chaque molécule antipsychotique après passage du psychiatre de liaison, par catégorie de diagnostic.

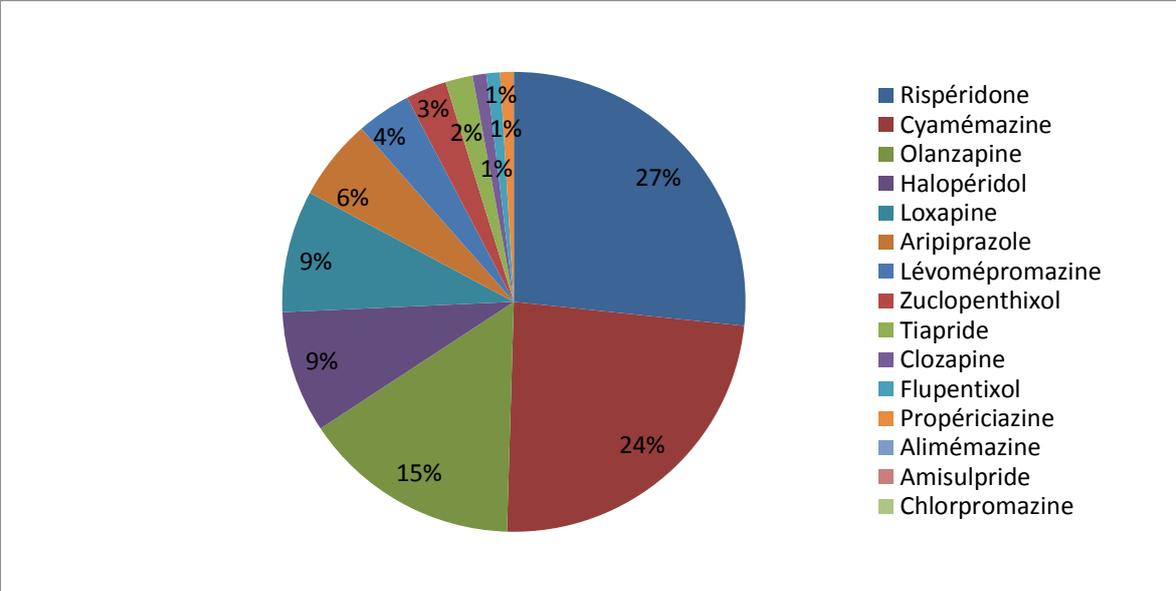


FIGURE 10 : PSYCHOSE (N=105)

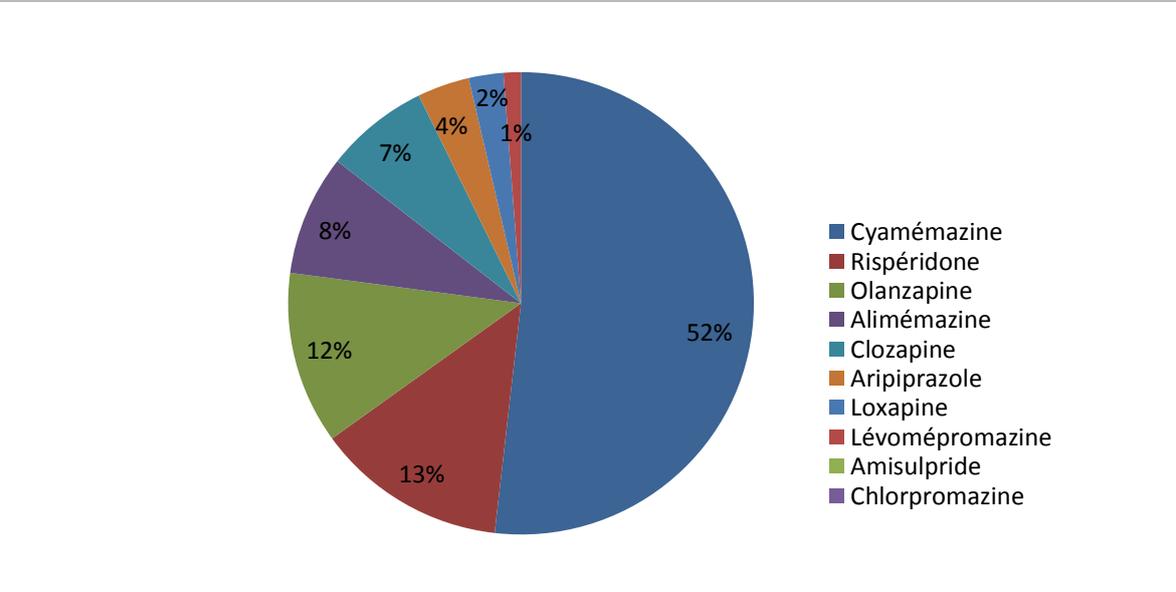


FIGURE 11 : TROUBLES DE L'ADAPTATION (N=83)

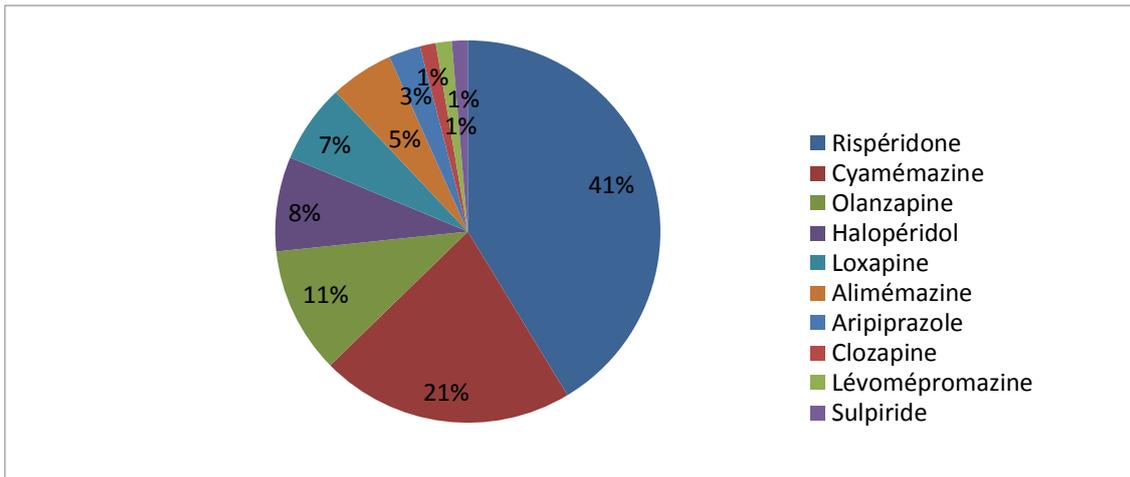


FIGURE 12 : DELIRIUM (N=75)

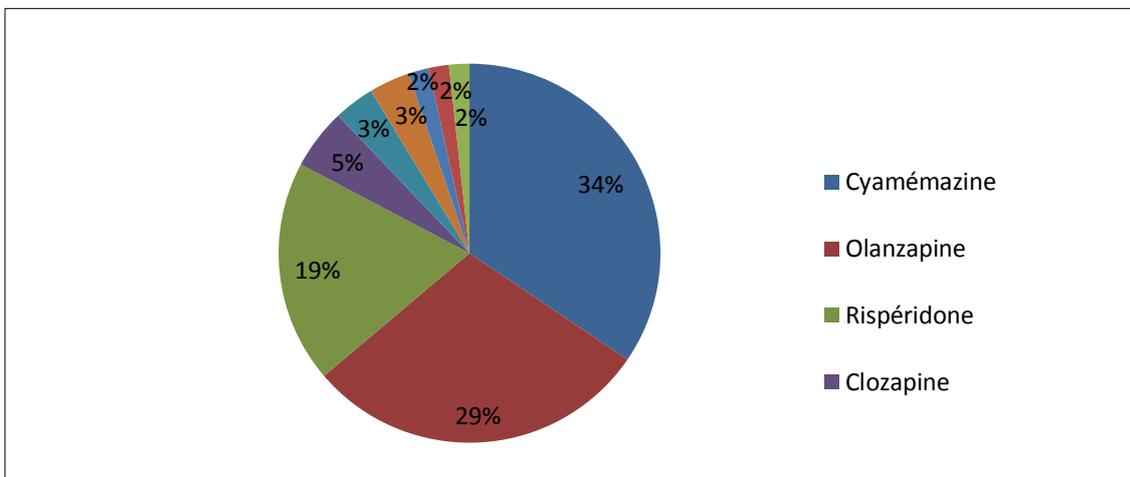


FIGURE 13 : ANXIODEPRESSION (N=58)

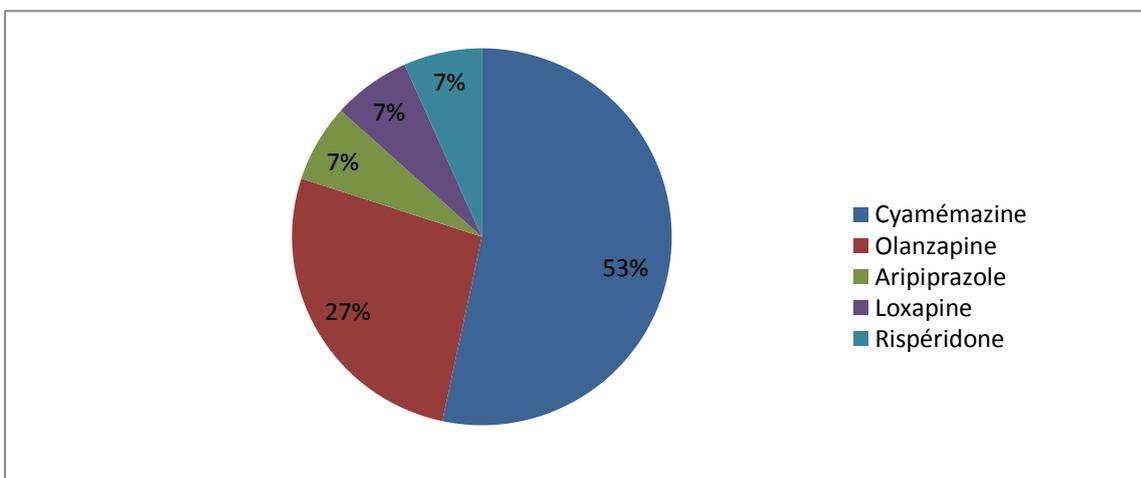


FIGURE 14 : MANIE/HYPOMANIE (N=15)

Synthèse des cinq tableaux ci-dessus:

La cyamémazine représente 20% des dossiers. Elle est l'antipsychotique le plus prescrit dans toutes les catégories sauf « delirium » et « psychoses ».

Dans « l'anxiodépression », la cyamémazine est l'antipsychotique le plus prescrit mais l'olanzapine représente 29% des prescriptions.

La rispéridone est majoritairement utilisée dans les « delirium » par rapport aux autres molécules antipsychotiques.

Dans les « psychoses », la rispéridone sera prescrite dans un quart des cas par le psychiatre et dans un autre quart on retrouvera la cyamémazine. Les parts relatives de prescriptions des molécules sont mieux réparties que pour les autres catégories de diagnostic.

Dans la catégorie « manie/hypomanie », peu de médicaments sont utilisés, la cyamémazine est prescrite dans plus de la moitié des cas. Dans un quart des cas on retrouvera l'olanzapine. L'aripiprazole, la loxapine et la rispéridone sont peu prescrits.

Dans les « troubles de l'adaptation », la cyamémazine représente encore plus de la moitié de la prescription des psychiatres de liaison. L'autre moitié rassemble le reste des molécules, avec la rispéridone et l'olanzapine les plus utilisées.

Seulement cinq molécules antipsychotiques sont prescrites dans toutes les catégories de diagnostics : l'aripiprazole, la cyamémazine, la loxapine, l'olanzapine et la rispéridone.

La loxapine et la cyamémazine sont utilisées toutes les deux pour leur potentiel anxiolytique et pour leur indication dans le traitement de l'urgence. Les autres molécules (rispéridone, olanzapine, aripiprazole) ont un panel d'indications plus large que les AP1G, qui eux ne sont utilisés principalement que dans les catégories « delirium » et « psychoses ».

Dans la figure ci-dessous, les pourcentages indiquent la part des catégories de diagnostics par médicaments :

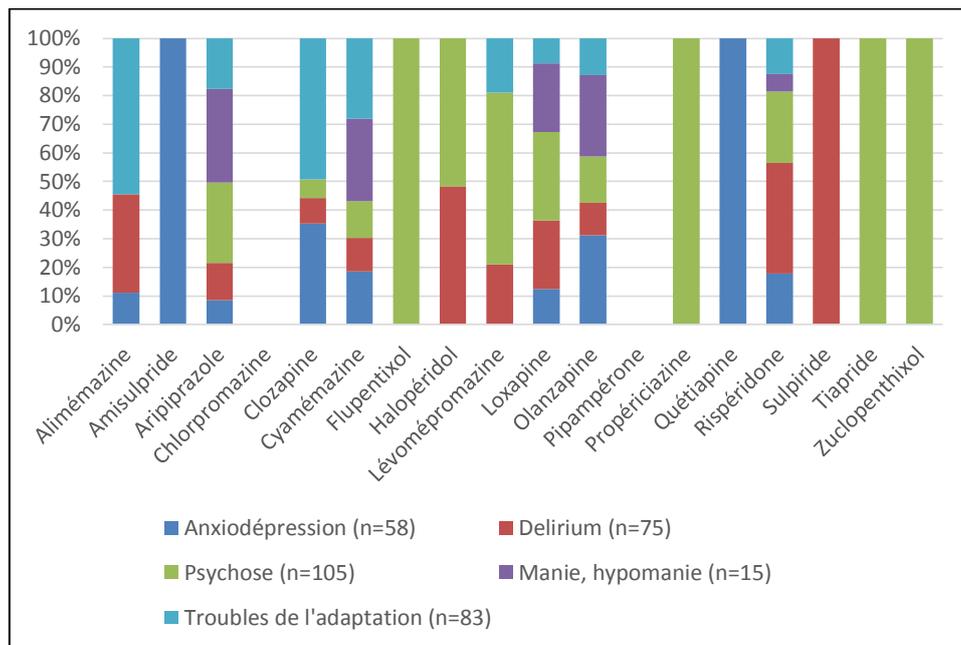


FIGURE 14 : MOLECULES PRESCRITES PAR CATEGORIE DE DIAGNOSTICS

3.2.7. Analyse de tendances de prescription de médicaments selon une catégorie de diagnostic par une analyse factorielle de correspondance.

3.2.7.1. Répartition des molécules antipsychotiques

3.2.7.1.1. Répartition selon la pathologie

3.2.7.1.1.1. Test d'homogénéité

Le tableau ci-dessous classe les molécules antipsychotiques selon le diagnostic posé :

TABLEAU 18 : MOLECULES ANTIPSYCHOTIQUES SELON LE DIAGNOSTIC

	Anxiodépression	Delirium	Manie, hypomanie	Psychose	Troubles de l'adaptation
Alimémazine	1	3	0	0	8
Aripiprazole	1	2	1	6	3
Clozapine	1	1	0	1	6
Cyamémazine	24	16	6	23	43
Halopéridol	1	6	0	9	0
Loxapine	6	5	1	9	2
Olanzapine	8	8	4	16	10
Rispéridone	16	31	1	28	11

Un test d'homogénéité du χ^2 (Chi-deux) permet de confirmer statistiquement que le tableau précédent n'est pas homogène :

Test d'homogénéité du χ^2 ; $\chi^2 = 82,98$; $p < 0,001$

Ce résultat prouve que la répartition des médicaments prescrits varie selon la catégorie de diagnostic.

3.2.7.1.1.2. Analyse factorielle de correspondance

Une première analyse factorielle des correspondances (AFC) permet de visualiser la répartition des patients selon leur catégorie de diagnostic.

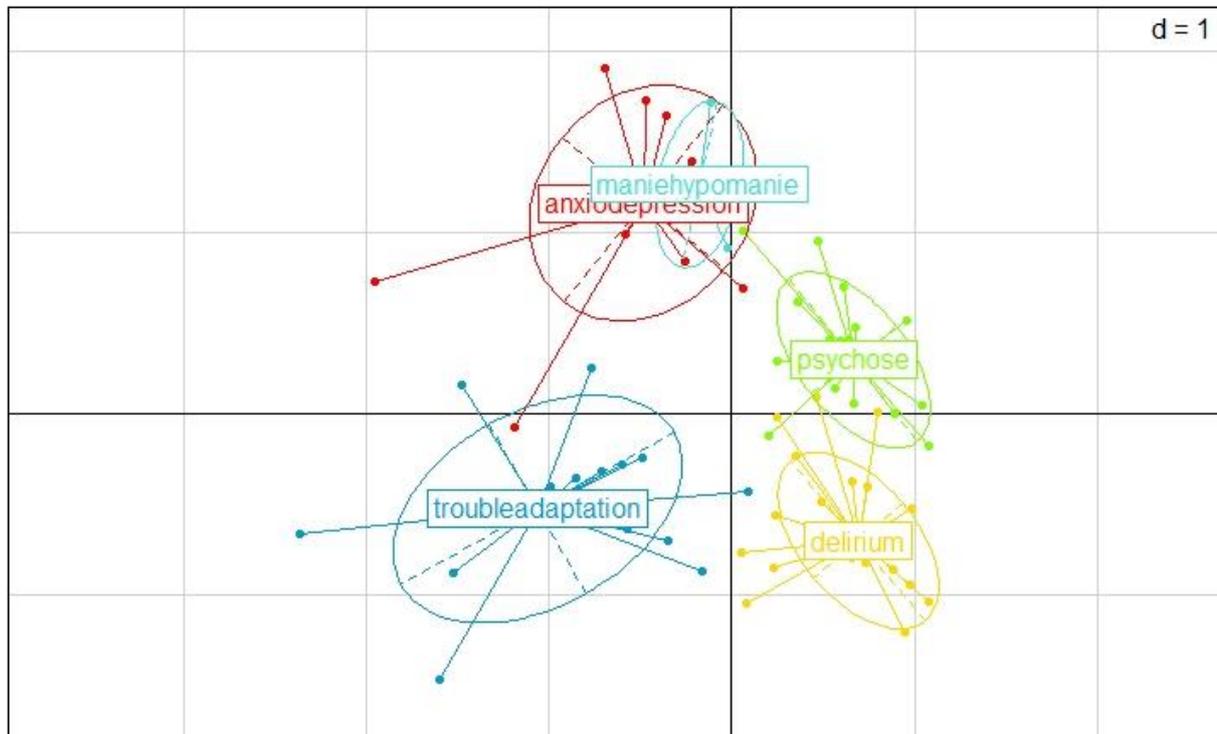


FIGURE 15 : ANALYSE MULTIFACTORIELLE, REPARTITION DES PATIENTS SELON LES PATHOLOGIES

Chaque point représente un patient. On observe que les différentes pathologies possèdent des positions globales (représentées par les ellipses de couleur) disjointes à l'exception des catégories « Manie/Hypomanie » et « Anxiodépression » qui présentent des ellipses superposées. Cela indique que les patients atteints de troubles de l'humeur au sens large sont globalement traités avec les mêmes traitements.

3.2.7.1.2. Liens entre médicaments antipsychotiques et catégories de diagnostic

On peut maintenant regarder quels sont les liens plus précis entre les différents médicaments et les différentes catégories de diagnostic. Pour cela, on réitère la même analyse factorielle des correspondances que précédemment, basée sur le même tableau de contingence.

Chaque point bleu correspond à un médicament et chaque flèche noire à une pathologie. Plus un point est proche de l'origine, moins le médicament considéré est lié à une pathologie particulière.

L'axe 1 (axe des abscisses) représente 67,8 % de l'information et l'axe 2 (axe des ordonnées) 26,0 %. On a donc 93,8 % de l'information qui est conservée dans cette analyse.

Ce graphique montre que les pathologies sont orientées dans des directions différentes (à l'exception de « manie/hypomanie » et « anxiodépression »). Cela confirme le constat fait précédemment, les traitements utilisés dans ces catégories de diagnostic varient selon le type de diagnostic.

L'analyse factorielle de correspondance montre l'halopéridol très excentré et proche du « delirium ». La cyamémazine est utilisée plutôt dans « l'anxiodépression » et les « troubles de l'adaptation », expliquant sa position entre les deux points. La loxapine est complètement dans la « psychose », conformément à son indication. La clozapine se retrouve à l'opposé de la « psychose », pourtant son indication principale. La rispéridone est plus utilisée dans les « delirium » et les « psychoses ». L'olanzapine semble utilisée principalement en cas de « manie/hypomanie ». L'aripiprazole se positionne de manière centrale, apportant peu d'information sur une quelconque tendance pour une catégorie de diagnostic. On peut néanmoins observer un rapprochement vers la catégorie « psychose ».

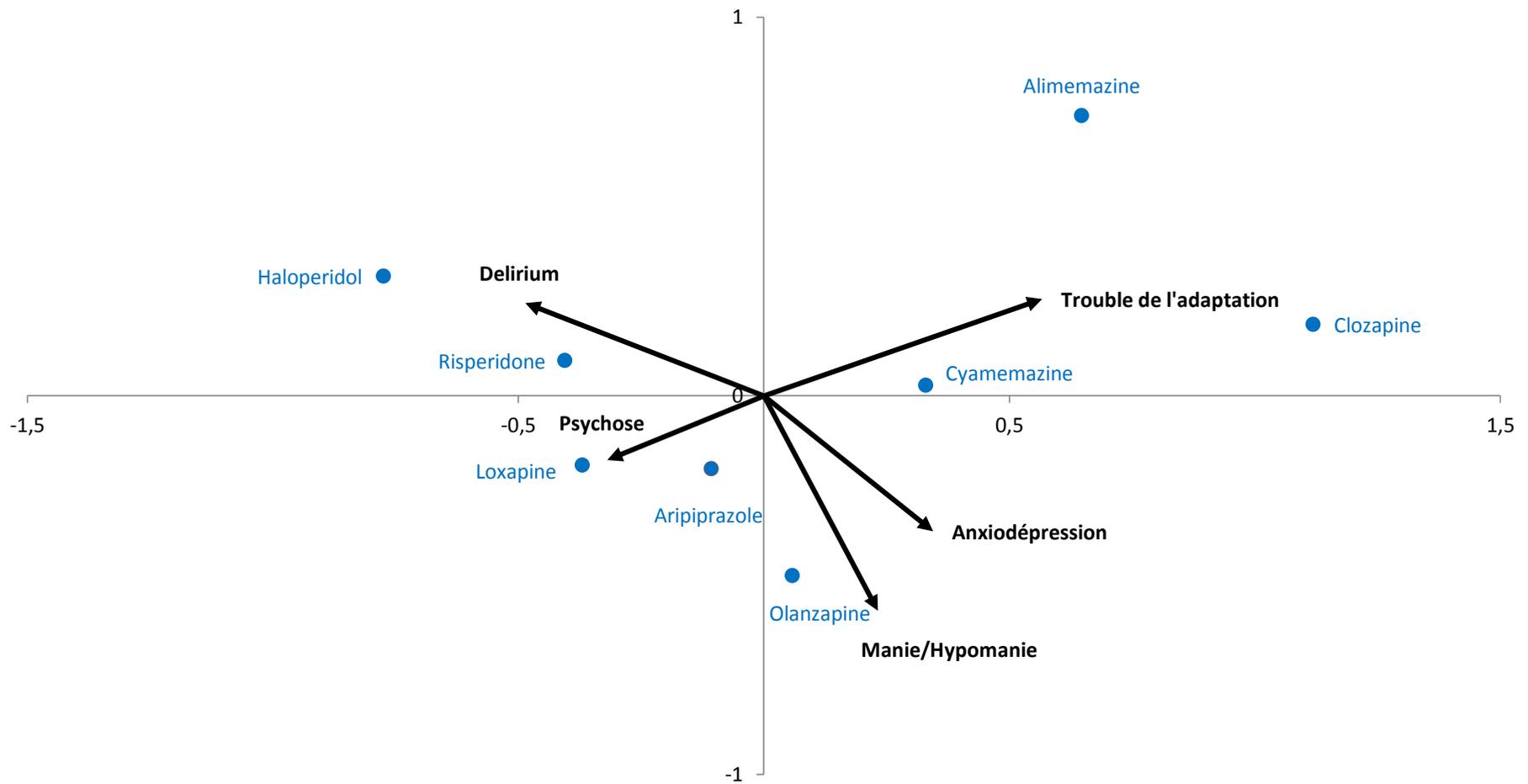


FIGURE 16 : ANALYSE FACTORIELLE DE CORRESPONDANCE, MEDICAMENTS ET PATHOLOGIE

3.3. Analyse et discussion

3.3.1. Forces et faiblesses de l'étude

La force de cette étude est la taille de sa population générale, 896 patients saisis et 1600 consultations, et la durée de recueil (toute l'année 2012).

Cette étude comporte plusieurs biais et limites :

Le recueil ayant été réalisé à partir des comptes rendus de consultations papiers, le traitement global du patient n'a pas pu être renseigné. Seuls les antipsychotiques ont été saisis dans l'étude. Ceci limite la discussion dans les catégories de diagnostics comme pour les interventions du psychiatre. D'autres études renseignant la totalité du traitement du patient permettraient de mieux comprendre l'utilisation des antipsychotiques. De plus, les doses prescrites et la forme d'administration n'ont pas été saisies et les bithérapies antipsychotiques n'ont pas pu être codées et analysées comme bithérapie.

L'effectif étant trop réduit pour les molécules suivantes (amisulpride, flupentixol, lévomépromazine, pipampérone, propériciazine, zuclophentixol, tiapride, sulpiride, quétiapine), celles-ci n'ont pas pu être intégrées dans l'analyse factorielle de correspondance. Il serait néanmoins intéressant d'étudier l'utilisation de ces molécules, par exemple les critères entraînant une poursuite de ces traitements chez les patients ou, dans le cas de transition vers un autre médicament, vers quel autre antipsychotique le psychiatre se tourne. De plus, l'année du recueil ne permet pas une évaluation de l'usage de la quétiapine.

Dans l'intervention faite par le psychiatre, les cas de changement de traitement antipsychotique ont été traités comme une introduction d'un nouveau médicament. Une codification intégrant cette dimension permettrait d'observer les transitions d'un médicament vers un autre.

Les habitudes de prescriptions selon les internes présents à cette période et changeant tous les six mois peuvent amener un biais de prescription avec un volume conséquent de consultations concernées.

Prendre l'ensemble des diverses cotations diagnostiques retrouvées aurait été peu faisable et peu lisible. C'est pourquoi des catégories de diagnostics plus larges ont été retenues dans ce travail préliminaire. Elles correspondent à de grands cadres pertinents cliniquement dans le contexte d'une activité de liaison, c'est-à-dire correspondant à des présentations et problématiques cliniques différentes. Toutefois, les psychoses organiques/démentes (17 sur 67) et les troubles de personnalité mériteraient un traitement en soi. La limite également est que le groupe « psychose » comprend à la fois les psychoses schizophréniques et non-dissociatives alors que certaines molécules ont l'AMM dans la schizophrénie mais pas dans les états psychotiques chroniques au sens large. Dans certains cas, le psychiatre mentionnait un trouble de l'adaptation lorsque le diagnostic n'était pas certain et que l'annonce d'un autre diagnostic était trop prématurée.

Les 860 observations ont été classées par un externe en pharmacie en fonction des conclusions explicitement écrites et n'ont pu être relues et classées par catégories de diagnostics plus précises par un psychiatre spécialisé faute de temps disponible. Chaque acte est coté selon la CIM-10 par le praticien sur le logiciel clinicom mais ce code n'apparaît pas sur les doubles comptes-rendus papiers sans consultation du reste du dossier patient archivé dans l'unité de soins d'origine, rendant une catégorisation par diagnostic précis plus difficile. La mise en place de prescriptions et d'un dossier patient entièrement informatisés pourrait nous l'espérons offrir plus d'opportunités en terme de recherche pharmacoépidémiologique.

3.3.2. Usages des antipsychotiques

3.3.2.1. *Prévalence des antipsychotiques dans les services de soins somatiques*

A l'hôpital général, les antipsychotiques représentent une part non-négligeable et stable des psychotropes utilisés par les services de soins : 15,40% dans notre étude versus 14,3% en 2009 (3). Cette prévalence montre qu'il s'agit d'un sujet important, d'autant plus que les prescriptions sont un point clé des visites de certification des établissements. On peut distinguer différents types de situations : traitement introduit par les médecins du service d'origine, traitement de fond dont les services de soins demandent une réévaluation ou pouvant interagir avec les autres thérapeutiques ou la pathologie, et enfin les patients sans traitement psychotrope où le psychiatre de liaison introduira un traitement antipsychotique transitoirement ou à long terme.

Les antipsychotiques de première génération sont autant prescrits que ceux de deuxième génération par les psychiatres de liaison. Nous nous attendions à une prédominance d'antipsychotiques de seconde génération, mieux tolérés sur le plan neurologique. Cela est en partie dû à la cyamémazine qui est utilisée à visée anxiolytique alors que les AP2G ne possèdent pas cette AMM. Ceci est concordant avec une étude réalisée dans 13 centres hospitaliers du réseau PIC en France, montrant également la forte prescription de cyamémazine, et ce souvent lors de bithérapie antipsychotique (82). L'anxiété est une entité transnosographique. Elle peut accompagner toute une série de situations cliniques différentes (delirium, psychose, trouble de l'humeur, trouble de l'adaptation...). Pourtant selon le trouble sous-jacent, il peut y avoir des alternatives possibles à la cyamémazine. Nous discuterons, au paragraphe 3.3.4, molécules par molécules dans quels cas syndromiques elles sont prescrites pour apprécier leur adéquation avec les AMM et des éléments de la littérature.

L'HAS (Haute Autorité de Santé) dans un avis de la commission de la transparence a comparé les antipsychotiques de seconde génération à ceux de première génération (85). En termes de tolérance, les AP2G ne sont pas homogènes dans l'apparition de troubles extrapyramidaux mais il ressort néanmoins une fréquence moindre qu'avec les AP1G. En termes de prise de poids, les AP2G sont plus souvent concernés que les AP1G.

En France, une étude montre que 1,3% de la population générale suit un traitement par antipsychotiques (83). Une autre étude indique que 21% des sujets interrogés avaient pris au moins une fois des psychotropes dans l'année, le pourcentage des antipsychotiques étaient de 0,8% (84).

3.3.2.2. Services de soins demandeurs

Les quatre services les plus demandeurs étaient l'endocrinologie, la médecine interne, la neurologie, la médecine aiguë gériatrique et la cardiologie. Il y a toutefois sans doute un biais lié au site hospitalier puisque les quatre services cités sur cinq sont sur l'hôpital René Laennec, dépourvu d'urgences médico-psychologiques contrairement au site de l'Hôtel-Dieu.

En 2009, l'endocrinologie et la médecine interne étaient déjà très demandeuses par rapport aux autres services (3). L'augmentation des demandes de ces services peut être due à plusieurs facteurs. Le service d'endocrinologie accueille des pathologies à risque de perturbations psychiques. On peut également aborder l'intégration de plus en plus marquée du psychiatre de liaison dans ce service de soins.

La complexité des pathologies somatiques en médecine interne explique également la présence des psychiatres. Les maladies de système et les traitements immunomodulateurs peuvent déclencher des désordres psychiatriques, d'où la fréquence de consultations. Les perturbations endocriniennes induisent également fréquemment des perturbations psychiatriques, expliquant le nombre de consultations.

Les antipsychotiques induisant fréquemment des troubles aussi bien au niveau neurologique (syndrome extrapyramidal), endocrinien ou cardiométabolique, les psychiatres lors de la consultation devront être vigilants au traitement pris par le patient et aux interactions avec l'introduction potentielle de nouveaux médicaments. On pensera notamment aux médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques, et aussi aux médicaments induisant des déséquilibres psychiatriques. Le traitement par corticoïdes est un bon exemple. De fortes doses de corticoïdes entraînent, en plus des perturbations lipidiques et métaboliques, des risques d'hypomanie. La prise en charge de ce type de trouble permettrait une meilleure adhésion du patient et une meilleure qualité de vie (8). Le psychiatre devra aussi être très vigilant aux traitements en cours des patients pour limiter l'augmentation des effets indésirables, comme par exemple l'allongement de l'espace QT.

Au total, au vu des services les plus concernés, le psychiatre et les équipes devront être particulièrement vigilants à la tolérance métabolique, cognitive et cardiaque. La moyenne d'âge de la population vue par le psychiatre de liaison recevant un antipsychotique est de 58 ans, ce qui correspond à une tranche d'âge exposée à des comorbidités somatiques (métaboliques et cardiovasculaires notamment). Ces éléments indiquent qu'il s'agit d'un secteur de prescription à risque.

Ceci est corroboré par le fait que les dossiers mentionnant un antipsychotique comprennent plus (le double) de consultations que ceux n'en mentionnant pas. Ceci peut s'expliquer par la complexité des pathologies traitées et par le besoin de suivre ces patients pour apprécier l'efficacité du traitement et sa tolérance. De plus, certains nécessitent un suivi pour évaluer par exemple le risque de passage à l'acte. Pourtant la psychiatrie de liaison intervient le plus souvent dans une temporalité de court terme, qui peut faire privilégier des molécules en quelque sorte de l'urgence, rendant plus aigüe encore la question de l'évaluation rapide et efficace du bénéfice/risque.

3.3.3. Action du psychiatre selon les pathologies rencontrées

Les introductions d'antipsychotiques (57%) devançaient les poursuites (30%) et les modifications (13%).

Ceci confirme que le psychiatre est dans son rôle de dépistage et de traitement des troubles du comportement et qu'il existe un besoin d'adaptation thérapeutique. Ces introductions concernent majoritairement les troubles de l'adaptation (67%) et les troubles anxiodépressifs (74%) avec en tête des molécules utilisées la cyamémazine. Elles concernaient également le delirium (61% d'introduction versus 20% de modification) avec une utilisation prédominante de la rispéridone en introduction et une modification préférentielle de l'halopéridol assez souvent interrompu au profit d'un AP2G.

3.3.3.1. Troubles de l'adaptation

Les troubles de l'adaptation sont la catégorie où l'usage des antipsychotiques est le plus fréquent. Ceci peut surprendre par rapport aux AMM les plus classiques de cette classe (psychose, manie...) et par rapport au recensement effectué par l'équipe de Barcelone (psychose et delirium en tête). La forte prévalence de ces troubles adaptatifs en quantité en psychiatrie de liaison explique en partie ce phénomène. En outre, il y a peut-être, dans certains cas, une utilisation hors-AMM de l'olanzapine et de la rispéridone sur des manifestations anxieuses survenant sur des terrains de personnalité pathologique du cluster impulsif (psychopathe, borderline...) ou du cluster psychotique (paranoïaque, schizotypique...). Dans les troubles de l'adaptation, une approche non-médicamenteuse sera mise en place avant la consultation mais également d'autres psychotropes de première intention pourront être prescrits (comme les benzodiazépines). Toutefois, en cas de réaction très sévère à un facteur de stress, une sédation rapide des angoisses est nécessaire pour conserver une participation correcte aux soins ou éviter des mises en danger.

3.3.3.2. Psychoses

Cette catégorie est surtout concernée par la poursuite d'un traitement de fond déjà en place. Ceci s'explique par le fait qu'elle rassemble des pathologies délirantes chroniques nécessitant un traitement au long cours et concerne des patients souvent suivis par un psychiatre de ville. Le rôle du psychiatre de liaison va être ici de vérifier l'équilibre du traitement et les interactions avec le traitement somatique instauré au cours de l'hospitalisation. On peut se demander quel est le rôle du psychiatre de liaison dans ces cas-là. En effet, ne voyant le patient que ponctuellement, le psychiatre de liaison préférera alors poursuivre le traitement, pour ne pas risquer de déstabiliser l'état psychiatrique du patient. Pour une prise en charge globale et optimale du patient, il est nécessaire dans ces situations que le psychiatre de liaison rentre en contact avec le psychiatre de ville pour discuter de l'état du patient, de l'historique médicamenteux...

La forte prévalence de la rispéridone dans ce groupe (26%) devant la cyamémazine et l'olanzapine est explicable par le fait qu'elle a des indications plus larges que les autres (schizophrénie, état psychotique aigu et chronique, agressivité, démence) dans une catégorie relativement hétérogène. Là encore il manque des études comparatives dans les psychoses organiques et dans les démences associées à des symptômes psychotiques.

L'aripiprazole était assez bien représenté. Certaines comorbidités métaboliques pourraient faire discuter un switch d'un traitement de fond par exemple par olanzapine pour l'aripiprazole chez un sujet diabétique. Cependant, il est parfois délicat de modifier un traitement qui stabilise un patient sur le plan psychiatrique. Le relai est parfois difficile avec l'aripiprazole qui est un agoniste partiel (risque de rebond psychotique en cas de baisse trop rapide de l'antagoniste dopaminergique préexistant) et nécessite une surveillance attentive et spécialisée. L'articulation avec le secteur psychiatrique peut être envisagée. Néanmoins les changements de traitement de fond à la demande du médecin somaticien et en cas de nécessité plutôt aigüe (décompensation psychiatrique ou somatique) ne doivent pas dispenser d'une analyse approfondie et argumentée systématique du bénéfice/risque.

La cyamémazine est utilisée dans cette catégorie de manière significative. Elle peut être un traitement adjuvant d'appoint transitoire en cas d'angoisses psychotiques mais une monothérapie neuroleptique est recommandée. L'augmentation du traitement de fond (transitoire ou non) doit être envisagée en premier lieu si le patient n'est pas en état d'instabilité ou à risque d'agitation.

3.3.3.3. Delirium

Les cas de delirium sont particuliers car ils peuvent être de multiples origines (organiques, toxiques...) et rassemblent des patients avec ou sans antécédents psychiatriques. L'arrivée brusque de ces troubles et leur symptomatologie bruyante conduisent souvent les services somatiques à initier un traitement pour calmer le patient avant l'arrivée du psychiatre de liaison. Celui-ci adaptera ensuite mieux le traitement selon l'état du patient, expliquant la forte proportion d'introduction et de modification de traitement.

De plus, les antipsychotiques sont connus pour être efficaces dans le traitement du delirium et surtout de l'agitation. Une étude versus placebo a montré que le traitement par antipsychotiques est efficace dans la réduction de la sévérité du delirium et entraîne une plus forte proportion de rémission des patients (86).

Le delirium peut être traité par différentes approches, pharmacologiques et non-pharmacologiques. Les traitements pharmacologiques regroupent les antipsychotiques, de première génération comme l'halopéridol, et de seconde génération, comme la rispéridone ou l'aripiprazole (87). L'action sur la dopamine des AP2G, de par l'antagonisme dopaminergique D2 et l'antagonisme sérotoninergique 5HT2A et 5HT1A, est responsable de l'amélioration des symptômes. On pourrait donc penser que l'halopéridol, dépourvu d'effets sérotoninergiques, serait moins efficace que les AP2G. Il n'en est rien, Grover dans son étude montre que l'halopéridol le serait autant que la rispéridone (88). La différence dans le choix de la molécule se fera donc sur la tolérance du patient et le risque d'induction d'effets secondaires. Les AP2G seront par exemple associés à une faible incidence de symptômes extrapyramidaux comparés à l'halopéridol (89). La quétiapine, dernier antipsychotique mis sur le marché en France, aurait le potentiel de réduire rapidement les aspects non-cognitifs du delirium (étude réalisée versus placebo) (90).

La cyamémazine revenait dans 21% des cas dans cette indication ce qui nous paraît excessif compte tenu des alternatives possibles (sauf en cas d'agitation majeure). L'usage de la rispéridone était fréquent en accord avec la littérature. Il manque des données sur l'efficacité et la tolérance relative par exemple de l'olanzapine, la quétiapine et l'aripiprazole dans cette indication. L'aripiprazole était d'ailleurs moins prescrit dans notre échantillon mais sa place reste sans doute à définir.

D'autres traitements sont possibles, les benzodiazépines ou les anticholinestérasiques. Leentjens montre qu'il n'y pas de preuves suffisantes pour utiliser les benzodiazépines ou les inhibiteurs de cholinestérase dans le delirium, mis à part ceux dus au sevrage alcoolique ou de benzodiazépines (86). On utilisera dans ces cas-là préférentiellement des benzodiazépines à temps de demi-vie courte, pour limiter les effets secondaires.

L'HAS (Haute Autorité de Santé), dans une recommandation de 2009, préconise d'utiliser les benzodiazépines pour les cas d'anxiété prédominante et les antipsychotiques pour la symptomatologie délirante et productive (91).

L'âge serait un facteur défavorisant dans l'issue du traitement. Le taux de réponse à un traitement par antipsychotique chez les patients âgés de plus de 75 ans serait plus bas que pour les patients plus jeunes (92). De plus du fait de la mauvaise tolérance, avec notamment un risque de majoration confusionnelle iatrogène liée à un effet anticholinergique, une dose plus faible que pour l'adulte devra être instaurée en début de traitement (1/4 à ½ dose), et les formes buvables ou orodispersibles devront être privilégiées (91).

L'approche non-médicamenteuse est également utilisée par les services de soins. A ce jour, il n'y a pas assez de preuves pour apprécier l'efficacité d'une approche particulière dans la prise en charge non-médicamenteuse d'un delirium. Néanmoins, la « NICE guideline development group » ne recommande pas de stratégies spécifiques. Il existe cependant un consensus sur les interventions visant l'orientation des patients (86).

Au final, le remplacement des AP1G par des AP2G dans le delirium est encore discutable. Il manque des études comparatives entre AP2G afin de déterminer le meilleur. Il s'agit d'une question importante vu la prévalence des delirium à l'hôpital général.

Le pharmacien peut avoir un rôle d'alerte sur une prescription initiée au départ en hospitalisation pour une confusion, mais devant être arrêtée à la résolution de l'épisode confusionnel si reportée sur des ordonnances ultérieures.

3.3.3.4. Anxiodépression

La forte proportion de patients retrouvée dans la catégorie « anxiodépression » est étonnante (20%), presque à jeu égal avec le « delirium ». La faible proportion de dépression avec caractéristiques psychotiques n'explique pas cette prévalence. Sa place qui peut se situer dans un continuum avec la catégorie « trouble de l'adaptation » pourrait être une des raisons. L'indication spécifique de la cyamémazine à la phase initiale du traitement d'une dépression est un facteur important. Une autre pourrait être l'usage hors AMM des antipsychotiques dans la dépression bipolaire, la potentialisation de traitement de dépression résistante ou pour calmer certaines manifestations anxieuses impulsives ou agressives non spécifiques en fonction du terrain du malade autrement qu'avec la cyamémazine.

La dépression entraîne un déficit en monoamine, en particulier en sérotonine et noradrénaline. Les antidépresseurs augmentent la concentration cérébrale en monoamines. L'association avec un AP2G, comme la rispéridone, augmente la libération de sérotonine et offre donc une alternative aux dépressions résistantes (93). En effet, l'antagonisme des récepteurs 5HT2A et 5HT2C (pour l'olanzapine et la quétiapine) augmente l'activité des systèmes dopaminergiques et noradrénergiques. Pour l'aripiprazole et la quétiapine, l'antagonisme 5HT1A post-synaptique induit une libération de dopamine (94). Cette augmentation de dopamine permet une amélioration des symptômes dépressifs. L'aripiprazole, avec son action d'agoniste partiel dopaminergique, laisse une activité dopaminergique dans les régions cortico-limbiques. De plus, certains antipsychotiques (la rispéridone, la palipéridone ou encore la quétiapine) augmentent la transmission noradrénergique en antagonisant les récepteurs alpha2 adrénergiques. Une méta-analyse a conclu qu'en cas de dépression majeure résistante à un traitement antidépresseur, l'association à un antipsychotique atypique augmenterait la réponse et la rémission pour les patients (95). Néanmoins, de nombreux freins comme la durée du traitement courte (8 semaines), l'absence d'indications d'un dosage optimal d'un antipsychotique limitent les conclusions à tirer de cette étude.

Dans les dépressions délirantes ou mélancoliques, les antipsychotiques ont toute leur place et sont fréquemment prescrits dans le traitement pour diminuer la dimension psychotique de la pathologie.

A terme la quétiapine remplacera très probablement l'olanzapine ou la rispéridone qui étaient retrouvées dans cet échantillon en 2012. La quétiapine est en effet en première ligne dans les guidelines dans le traitement de la dépression bipolaire (autour de 400 mg/j) et utilisable dans la dépression unipolaire à des posologies inférieures (autour de 100 mg/j) en potentialisation des antidépresseurs. L'avantage est sa bonne tolérance neurologique mais il faudra être vigilant au risque de sédation, de ralentissement du transit, de prise de poids et d'interactions pharmacologiques. Ses caractères sédatif et anxiolytique peuvent être intéressants à la place de la cyamémazine.

3.3.3.5. Manie/hypomanie

Le faible nombre d'épisodes maniaques peut-il s'expliquer par l'absence de compliance aux soins en milieu hospitalier ordinaire et ouvert des patients maniaques ? Il s'agit plus souvent d'hypomanie induite par les corticoïdes ou d'exaltation spontanée repérée assez vite.

La manie ou l'hypomanie peuvent être dues à un dérèglement de la maladie psychiatrique du patient comme à une origine iatrogène, ce qui explique la forte proportion de modification du traitement en cours. Les états maniaques sont problématiques pour les services de soins somatiques car ils ont des répercussions sur les soins du patient. En effet celui-ci peut-être agité, voire même dans le refus de soins. Il faut donc une action rapide et efficace pour diminuer la symptomatologie. Les antipsychotiques auraient de meilleurs résultats, notamment sur la rapidité d'action, que certains stabilisateurs de l'humeur dans le traitement de la manie (96). D'autres alternatives existent, comme le lithium ou les anticonvulsivants. L'inconvénient du lithium est son délai d'action relativement long, l'état d'équilibre est atteint en 4-5 jours (97). Les anticonvulsivants comme l'acide valproïque sont mieux tolérés sur le plan cardiométabolique mais ont une toxicité hépatique et un risque d'encéphalopathie chez la personne âgée (98). Pour les patients atteints de manie délirante, l'utilisation des antipsychotiques semble tout particulièrement indiquée pour diminuer les deux versants de cette pathologie. La forte utilisation de la cyamémazine dans cette catégorie est peut-être explicable par un besoin de contrôle rapide de l'instabilité psychomotrice pour ne pas compromettre les soins somatiques. L'olanzapine possède un caractère anxiolytique et sédatif intéressant et dans bon nombre de cas une monothérapie peut être suffisante à condition d'avoir une posologie suffisamment importante. Il y avait peu de rispéridone qui a pourtant l'indication à la phase aiguë et un profil métabolique un peu meilleur que l'olanzapine. Les problèmes métaboliques sont en réalité peu préoccupants sur des usages transitoires avec cette dernière. L'aripiprazole est peut-être sous-utilisé alors qu'il présente une AMM claire pour l'état maniaque. Son manque d'effet sédatif est en cause mais sur des formes hypomaniaques son usage pourrait peut-être être revu à la hausse.

Rien n'empêche, au contraire, de viser une efficacité rapide en aigu grâce aux antipsychotiques puis de discuter de façon concertée du traitement de prophylaxie de long terme qui peut être d'une autre classe au cas par cas.

L'action du psychiatre sur le traitement est donc dépendante du diagnostic. Les antipsychotiques seront introduits dans les catégories de diagnostic où ils ne sont pas prescrits en première intention. A l'inverse, dans les pathologies traitées habituellement par des antipsychotique, les psychiatres poursuivront ou modifieront le traitement.

3.3.4. Utilisation des antipsychotiques au CHU de Nantes

Les molécules les plus utilisées toutes catégories confondues étaient la cyamémazine, la rispéridone et l'olanzapine. Elles ne sont pas les moins à risque sur le plan métabolique, neurologique et cardio-vasculaire mais ont en commun un effet anxiolytique et anti agressif marqué. On peut se demander dans quelle mesure une modération de l'usage de la cyamémazine pourrait être compensée par une majoration de posologie des AP2G dans le cadre de leur AMM plutôt que d'utiliser une bithérapie.

3.3.4.1. Antipsychotiques de première génération

3.3.4.1.1. Halopéridol

L'halopéridol est souvent utilisé par les services somatiques en urgence et dans des contextes de delirium, dans l'attente du passage du psychiatre.

Bien qu'efficace pour atténuer la symptomatologie hallucinatoire bruyante et calmer le patient rapidement, ses effets secondaires extrapyramidaux et cardiaques le rendent difficile à utiliser comme traitement de fond.

Le service médical rendu est jugé important dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (99). Son utilisation est donc préconisée lorsqu'une sédation est souhaitée (100). De plus, l'halopéridol reste une molécule anti productive et hallucinolytique très efficace, elle sera donc utile dans le traitement de deuxième intention dans la psychose en cas d'échec des AP2G (14). De plus, sa forme buvable en goutte rend l'usage très maniable et précis, permettant d'adapter la dose au patient. De nombreuses études ont utilisé l'halopéridol pour comparer l'efficacité des AP2G. Souvent, on l'a placé au même niveau d'efficacité que la rispéridone ou l'olanzapine, aussi bien dans la schizophrénie que la manie, la différence se trouvant sur la tolérance (88,92,96,101). Par exemple, dans l'agitation lors de phases maniaques, l'halopéridol serait aussi efficace que l'acide valproïque dans la rapidité d'action, mais avec plus d'effets secondaires (sédation 36,2 % versus 2,6 %, symptômes extrapyramidaux 8,7 % versus 0%) (102).

L'halopéridol présente un risque certain à intermédiaire d'allongement de l'espace QT. De plus, un espace court avant traitement par halopéridol ou une chirurgie avant utilisation de cette molécule pourraient être potentiellement dangereux pour l'allongement de l'espace QT (103).

Au vu de la toxicité cardiaque de la forme injectable de l'halopéridol, cette voie devrait être réservée à des indications restreintes et pour de courtes durées (104). La littérature ne précise pas de durée moyenne de traitement mais plutôt d'objectif de diminution des symptômes à traiter.

Très peu prescrit dans les catégories « anxiodépression », « troubles de l'adaptation » ou « manie/hypomanie », il peut exposer à des symptômes comme une agitation ou une insomnie (très fréquents (17)). Il comporte aussi un potentiel dépressogène sur la durée.

Les services de soins somatiques l'utilisent en urgence dans l'attente du passage du psychiatre. Le psychiatre de liaison pourrait avoir une mission de sensibilisation aux effets secondaires de cette molécule et ainsi limiter son utilisation par les équipes de soins somatiques. En effet, différentes alternatives sont possibles. D'autres antipsychotiques, surtout de deuxième génération, sont indiqués dans les états psychotiques ou les démences avec une meilleure tolérance extrapyramidale. On pensera notamment à la rispéridone et à l'olanzapine, aussi efficace dans le traitement du delirium (88).

3.3.4.1.2. Cyamémazine

L'importance de la prescription de la cyamémazine est due à son action plus anxiolytique qu'antipsychotique. Les psychiatres prescrivent cette molécule chez les patients anxieux et lors d'antécédents ou de risques de passage à l'acte dans un contexte où la surveillance humaine n'est pas la même qu'en service de psychiatrie. Cette molécule est bien connue des soignants en général hors psychiatrie et donc maniable en l'absence des psychiatres. Ces deux paramètres sont des facteurs entrant en ligne de compte dans la décision du psychiatre de liaison. L'avantage de la cyamémazine est également l'absence de risque de désinhibition, de réaction paradoxale et de phénomène de dépendance, contrairement aux benzodiazépines (73). La cyamémazine est prescrite majoritairement à faible dose pour son action anxiolytique et est souvent surajoutée à un traitement psychotrope. Hors la bithérapie neuroleptique augmente le risque d'effets secondaires. Une augmentation du traitement de base peut être envisagée ou une prescription de benzodiazépines si possible.

Dans les delirium, la cyamémazine n'a pas d'indication. Une anxiété liée au delirium peut être à l'origine de la prescription. L'utilisation d'une benzodiazépine n'aura alors pas été possible. La sédation plus marquée en début de traitement pourrait néanmoins aggraver la confusion que peuvent présenter les patients, surajoutée à des effets anticholinergiques plus marqués. Certains ont suggéré cependant que la cyamémazine pourrait être utilisée dans le delirium lié au sevrage alcoolique ou des benzodiazépines (105).

La prévalence très forte de la cyamémazine nous permet de souligner son utilisation grandissante en tant qu'alternative aux benzodiazépines. Ces dernières sont un traitement de première intention sur des durées courtes mais décriées de plus en plus pour le risque mnésique et de dépendance. Néanmoins, ses effets secondaires anticholinergiques, histaminergiques et extrapyramidaux sont fréquents et non-présents chez les benzodiazépines. Au cas par cas, il sera nécessaire d'apprécier le risque de syndrome paradoxal aux benzodiazépines, pouvant augmenter l'agitation ou l'agressivité du patient, et le risque d'une dépendance aux benzodiazépines lors de traitement au long cours favorisant l'usage de la cyamémazine.

3.3.4.1.3. Loxapine

La loxapine est retrouvée dans toutes les catégories de diagnostic, comme la cyamémazine, la rispéridone et l'olanzapine. Cependant, elle est surtout utilisée dans le cadre de son AMM pour les états psychotiques. Peut-être aurait-elle une place à consolider dans ce cadre par rapport à l'usage important de la cyamémazine. Il n'y a pas de comparaisons dans la littérature des propriétés antipsychotiques de la cyamémazine et de la loxapine, de telles études pourraient conduire à une meilleure prise en charge des patients en instaurant un traitement adapté à la symptomatologie. Peu d'études comparent la loxapine avec d'autres AP2G, empêchant d'avoir une appréciation sur des alternatives de ce type.

On constate que sa prévalence par rapport à la cyamémazine est faible alors qu'ils ont des caractéristiques communes (traitement de l'anxiété et de l'urgence). Nous nous serions attendus à un usage plus répandu de la loxapine dans les troubles de l'adaptation et dans les états d'anxiété en urgence (amélioration des troubles du comportement à type d'agitations ou d'agressivité) du fait de sa bonne tolérance cardiaque (danger intermédiaire d'allongement de l'espace QT, par rapport à un danger certain pour la cyamémazine (Annexe 3 : Antipsychotiques et allongement de l'espace QT)). Rappelons toutefois ici sa toxicité extrapyramidale et atropinique (33). Cette faible utilisation est due premièrement au respect de l'AMM de la cyamémazine dans l'anxiété. Elle est délivrable per os dans les anxiétés massives (parfois peu différenciables des agitations) alors que la loxapine a l'indication uniquement en forme injectable dans l'agitation ce qui restreint son usage. Une nouvelle forme vient d'être commercialisée, la loxapine par voie inhalée (ADASUVE). Dans les états d'agitation voire de manie, elle présenterait l'avantage d'une action beaucoup plus rapide que les autres médicaments prescrits par voie orale (106). Mais la Haute Autorité de Santé a évalué l'amélioration du service médical rendu comme inexistante pour l'indication : « Contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez les patients adultes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire » (107).

3.3.4.1.4. Autres antipsychotiques de première génération

Nous avons écarté certains antipsychotiques lors de l'analyse factorielle de correspondance. Hormis la quétiapine, il s'agit d'antipsychotiques commercialisés depuis de nombreuses années (amisulpride, flupentixol, lévomépromazine, pipampérone, propériciazine, sulpiride, tiapride, zuclopenthixol). Ces molécules ne sont dorénavant que peu utilisées par les psychiatres de liaison, en raison de la présence d'AP2G à meilleur rapport efficacité/tolérance. N'ayant pas autant de recul que le psychiatre de ville concernant les antécédents psychiatriques et médicamenteux, ainsi que sur l'état du patient, ceux-ci poursuivront ces traitements lorsque le patient sera stable.

Les molécules citées ci-dessus sont majoritairement prescrites pour des psychoses (Figure 14 : Molécules prescrites par catégorie de diagnostics), conformément à leurs indications.

L'emploi de ces médicaments est discutable chez le sujet âgé car ils ont une toxicité cognitive, par leur action anticholinergique. On peut soulever l'utilité du tiapride chez le patient âgé, en raison de sa bonne tolérance extrapyramidale (108). En effet, cette molécule entraîne fréquemment des symptômes extrapyramidaux, mais ceux-ci sont généralement réversibles avec l'ajout d'antiparkinsoniens anticholinergiques (109). Dans les cas d'agitation du sujet âgé, la prescription de tiapride mériterait d'être prise en compte dans le choix des antipsychotiques.

3.3.4.2. Antipsychotiques de seconde génération

3.3.4.2.1. Rispéridone

La rispéridone est l'AP2G le plus prescrit dans cette étude. Son usage est prédominant dans le « delirium », les catégories suivantes sont les « psychoses » suivies des « anxiodépressions » et des « troubles de l'adaptation ».

L'utilisation de la rispéridone dans les états psychotiques et les états d'agressivité dans cette étude est en accord avec les indications de l'AMM mais sa prévalence dans la catégorie « delirium » n'est pas expliquée par une AMM. Cette prescription est confortée par des études démontrant une efficacité de la rispéridone dans le delirium chez le sujet âgé par rapport à l'halopéridol, l'efficacité semble être la même pour les deux molécules (110), avec une meilleure tolérance de la rispéridone, surtout sur les effets extrapyramidaux. De faibles doses de rispéridone (0.75 mg/jour) peuvent améliorer les symptômes cognitifs et comportementaux des patients atteints de delirium, en particulier les sujets âgés (la moyenne d'âge était de 64.7 ans)(111).

Le risque d'aggraver un état confusionnel avec cette molécule est jugé peu fréquent (43).

En revanche, on peut remarquer une utilisation assez fréquente de cette molécule dans la catégorie « anxiodépression » alors qu'elle n'a pas d'indications dans la dépression dans le Vidal. De par son profil plus anti délirant et anti agressif, on peut imaginer que cette molécule soit plus utilisée pour les dépressions délirantes que pour potentialiser des traitements antidépresseurs. La rispéridone utilisée à faible dose, inférieure à 2 mg/jour, montre une efficacité dans la dépression psychotique grâce à son action anti dopaminergique (112). D'autres molécules antipsychotiques, comme l'aripiprazole ou la quétiapine, semblent potentiellement plus adaptées à cette stratégie de potentialisation.

Néanmoins, une étude montre que la rispéridone, grâce à son action sur les récepteurs sérotoninergiques, pourrait aussi être utile dans la potentialisation de traitements antidépresseurs (113). Dans une étude d'Alexopoulos et al, la rispéridone, associée au citalopram, diminuait le risque de rechute et les symptômes dépressifs. Les patients étudiés étaient résistants à au moins une ligne de traitement par antidépresseurs et avaient au moins 55 ans (114). Aux Etats-Unis, la rispéridone a l'indication dans la dépression bipolaire et le traitement d'entretien du trouble bipolaire (72).

Dans la catégorie « troubles de l'adaptation », on peut supposer qu'il s'agisse d'un traitement de fond préexistant pour une autre indication, sans rapport avec le trouble de l'adaptation, du fait de l'absence d'indication, ou alors en lien avec un trouble de la personnalité. Dans les cas de « manie/hypomanie », il est étonnant de constater que la rispéridone soit assez peu utilisée alors que Cipriani, dans sa méta analyse comparant les antipsychotiques, la place au même niveau que l'olanzapine (96).

3.3.4.2.2. Olanzapine

L'olanzapine est le deuxième AP2G le plus prescrit mais était moins fréquemment retrouvée que le cyamémazine et l'halopéridol. Son usage préférentiel portait sur les troubles de l'humeur (29 % dépression, 26 % manie) loin devant les autres catégories (moins de 15% pour « troubles de l'adaptation », « delirium » et « psychose »). La Haute Autorité de Santé a considéré le service médical rendu de l'olanzapine important dans « le traitement de la schizophrénie, la prise en charge des épisodes maniaques modérés à sévères et dans la prévention des récives bipolaires chez les patients ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque » (115).

L'olanzapine est indiquée dans les épisodes maniaques, il est donc normal de la trouver principalement prescrite dans les cas de « manie/hypomanie ». L'olanzapine sous forme injectable est indiquée dans le contrôle rapide de l'agitation et des troubles du comportement chez les patients schizophrènes ou chez les patients présentant des épisodes maniaques, lorsque que le traitement par voie orale n'est pas adapté (116). Cette forme peut être très utile pour les psychiatres de liaison pour obtenir une maîtrise rapide des symptômes traités. Une méta-analyse présente l'olanzapine, la rispéridone et l'halopéridol comme les options les plus efficaces dans le traitement des phases maniaques. Ces molécules entraînent moins d'arrêt de traitement que le lithium, la lamotrigine, le topiramate ou la gabapentine (96). L'olanzapine n'induit pas d'insomnie ou d'anxiété, contrairement possiblement à l'halopéridol ou à la rispéridone. De plus, un travail de cette équipe souligne l'efficacité de l'olanzapine dans les symptômes maniaques ou mixtes, à des doses allant de 2,5mg à 10mg/jour (8). Dans les cas d'hypomanie sous corticoïdes, la durée du traitement antipsychotique pourra être diminuée si les corticoïdes sont arrêtés ou diminués. Y-a-t-il une supériorité d'efficacité de l'olanzapine pour les effets indésirables psychiques des corticoïdes ? Des études comparatives avec d'autres AP2G seraient intéressantes à mener.

On peut supposer que l'olanzapine soit prescrite hors-AMM dans les dépressions pour en potentialiser le traitement (72). Cette molécule a d'ailleurs reçu l'indication aux Etats-Unis dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, avec l'aripiprazole et la quétiapine (117), contrairement à la rispéridone (118). A dose normale, certains antipsychotiques produisent des effets dépressogènes, on pensera notamment à la rispéridone. L'olanzapine, en étant dépourvue, ce serait une molécule à favoriser dans ces pathologies. L'association olanzapine/fluoxétine dans les dépressions bipolaires a d'ailleurs été validée par la FDA (Food and Drug Administration) (119). Il se peut que la surreprésentation de l'olanzapine dans cette catégorie soit due à l'invocation d'un effet régulateur de l'humeur mais en pratique l'olanzapine apparaît peu active sur la polarité dépressive du trouble bipolaire.

Il est à noter que les antipsychotiques de seconde génération ont une action anxiolytique à dose subantipsychotique. Chez des patients à risque d'intolérance aux benzodiazépines (problèmes respiratoires, risque de confusion...) ou des AP1G (type cyamémazine), les psychiatres peuvent être amenés à privilégier ce type d'option. Il convient de rappeler ici qu'il s'agit de prescription hors AMM et que devant le risque de dyskinésie non nul avec les AP2G, l'utilisation des benzodiazépines, en l'absence de contre-indication et en cas d'échec de stratégie non médicamenteuse, doit être privilégiée sur de courtes durées.

On retrouve peu souvent l'olanzapine dans les catégories « delirium » et « troubles de l'adaptation ». N'ayant pas d'indication pour ces pathologies, on peut supposer qu'il s'agisse ici de traitement de fond et qu'un épisode de trouble de l'adaptation ou un delirium se surajoute ici.

Néanmoins, des études montrent que l'olanzapine est aussi efficace que l'halopéridol ou la rispéridone dans le traitement du delirium (88). Les échelles d'appréciation utilisées pour évaluer l'efficacité des molécules sont le memorial delirium assessment scale (MDAS) et la Karnofsky performance status (KPS) (120). L'olanzapine induirait plus de sédation alors que l'halopéridol et la rispéridone présenteraient plus d'effets extrapyramidaux.

Il sera nécessaire de poser la question de la tolérance, et en particulier sur les troubles lipidiques. La durée du traitement influera sur cette question de tolérance, en effet un traitement court permet de s'affranchir des risques de troubles lipidiques, apparaissant en général dans les traitements à plus long terme. D'autres alternatives, comme la rispéridone ou l'aripiprazole, sont également utilisables avec une meilleure tolérance à ce niveau.

3.3.4.2.3. Aripiprazole

L'aripiprazole était utilisé de façon assez polyvalente dans cette étude. Pourtant ses indications officielles sont représentées uniquement par la schizophrénie et par le traitement et la prévention des épisodes maniaques.

On pourrait imaginer une utilisation plus conséquente dans les psychoses. En effet, l'action de l'aripiprazole sur les symptômes positifs de psychoses serait aussi efficace que la rispéridone, dans le temps de réponse également. Dans une étude, les doses utilisées étaient de 5 à 30 mg/jour pour l'aripiprazole et de 1 à 6 mg/jour pour la rispéridone, l'aripiprazole a obtenu de meilleurs résultats sur les symptômes négatifs mais aurait occasionné plus d'akathisies (121). De faibles doses de rispéridone ont été utilisées dans cette étude, expliquant la faible prévalence d'effets secondaires. Cela permet aussi de souligner une utilisation possible de la rispéridone à faible dose pour limiter les effets extrapyramidaux.

Dans la catégorie « manie/hypomanie », cette molécule est prescrite autant que la rispéridone alors qu'elle est mieux tolérée que celle-ci ou l'olanzapine. On pensera notamment au risque limité de sédation, d'allongement de l'espace QT et de trouble cardiométabolique ainsi qu'à l'absence d'hyperprolactinémie. Son potentiel anxiogène limite surement son utilisation par les psychiatres, surtout dans cette catégorie de diagnostics. De plus, comparé à l'halopéridol, l'aripiprazole a montré une moindre efficacité dans la manie mais il serait plus efficace que la rispéridone dans le traitement de la manie aiguë, selon les échelles Young Mania Rating (YMRS) et Clinical Global Impression (CGI) (122).

La faible utilisation dans les delirium peut s'expliquer par le caractère incisif dans les délires mais peu anxiolytique, le rendant peu utilisable en urgence lorsqu'il est important de calmer le patient. C'est pourquoi les services de soins somatiques ne le prescrivent que très peu, préférant un antipsychotique plus sédatif pour contenir les symptômes les plus bruyants. Pourtant, une étude suggère que l'aripiprazole serait aussi efficace que les autres antipsychotiques sur le delirium mais mieux toléré, les posologies utilisées ici étaient entre 5 et 15 mg/jour (123). Il pourrait ainsi être une option intéressante chez les patients âgés, présentant ou non une maladie neurodégénérative, mais cette molécule reste à étudier plus profondément dans ce contexte. Cependant, l'aripiprazole serait plus efficace dans l'amélioration et la résolution des delirium hypoactifs. Chez les patients avec des déficits cognitifs et un delirium hyperactif, un traitement par aripiprazole aurait un résultat plus limité (101).

N'ayant pas d'indication et étant légèrement excitant, l'aripiprazole est très peu utilisé dans les troubles de l'adaptation. De plus, cette molécule présente un risque de rebond anxieux, expliquant pourquoi elle n'est pratiquement pas utilisée dans l'anxiodépression. Néanmoins, une étude montre que l'aripiprazole, en traitement adjuvant, aurait un effet intéressant potentiel dans les dépressions mais hors-AMM (124).

On peut néanmoins soumettre l'idée d'une prescription plus importante de l'aripiprazole, avec un ajout si nécessaire de molécules sédatives comme les benzodiazépines en début de traitement et un soutien non-médicamenteux. En effet, l'aripiprazole pourrait limiter à terme, chez les sujets à risque, les dérèglements cardiométaboliques qui obligent une réévaluation régulière du traitement antipsychotique.

3.3.4.2.4. Clozapine

Son utilisation chez le patient parkinsonien conduit cette molécule à être utilisée pour d'autres indications que la résistance à deux lignes de traitement antipsychotique chez les patients schizophrènes. On pensera notamment aux délires lors de démences parkinsoniennes, et aux passages à l'acte impulsifs avec ou sans présence d'agonistes dopaminergiques dans le traitement antiparkinsonien. De plus, la clozapine serait utilisée pour diminuer les dyskinésies tardives dues à des traitements antipsychotiques.

3.3.4.2.5. Quétiapine

La quétiapine n'est pas prescrite dans cette étude car elle n'a été commercialisée en France qu'en 2012, année du recueil de données. Les psychiatres de ville et les services de soins somatiques n'avaient donc pas l'habitude d'utiliser ce médicament, c'est pourquoi on ne la retrouve pas à l'arrivée du psychiatre de liaison. Il se peut qu'une étude réalisée en 2016 montre un autre type de résultats. En effet, aux Etats-Unis, cette molécule est très prescrite depuis longtemps, avec les mêmes indications qu'en France. Mais les psychiatres outre-Atlantique ont largement tendance à l'utiliser hors-AMM dans de multiples indications : troubles obsessionnels-compulsifs, stress post-traumatique, troubles de la personnalité, anxiété et dépression. De plus, la quétiapine a également été utilisée dans l'aide au traitement de sevrage à des substances (alcool, cocaïne, benzodiazépines) (125,126). Des études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité de la quétiapine dans ces indications, elle serait par exemple supérieure au placebo dans les troubles anxieux (125). De faibles doses de quétiapine montreraient une bonne tolérance et efficacité dans le stress et l'anxiété. De plus, elle peut être utile dans les obsessions et les compulsions (127).

La quétiapine est également prescrite hors-AMM dans les troubles du sommeil. Néanmoins, les études ne sont pas convaincantes sur son efficacité. Son action sur les récepteurs antihistaminergiques H1 et sérotoninergiques 5HT2A cause en effet une forte sédation. C'est pourquoi aux Etats-Unis, certaines guidelines recommandent de l'utiliser chez des patients avec des comorbidités psychiatriques (128). Cette molécule présente néanmoins des effets secondaires conséquents. Ce type de troubles représentent 18% de la population générale en France par exemple (129). De plus, l'efficacité de la quétiapine chez les patients sans troubles psychiatriques n'a que peu été étudiée, et seulement versus placebo. Il serait préférable de mener d'autres études, versus zolpidem ou zopiclone par exemple (les médicaments les plus utilisés dans les troubles du sommeil), pour apprécier l'utilisation ou non de la quétiapine dans ce type de troubles. Sinon, une utilisation extensive poserait problème à terme vu le risque cardiométabolique qu'elle peut engendrer et celui d'usage récréatifs à risque de dépendance. En effet par exemple, une étude a montré que la quétiapine potentialisait l'effet de la cocaïne. Les psychiatres devront être vigilants alors au risque d'abus par les patients (130). Bien que les antipsychotiques puissent être utilisés dans certains cas de comorbidités (addiction avec un trouble psychiatrique de par l'effet des antipsychotiques sur l'impulsivité, en lien avec le phénomène de dépendance (83)), il faudra éviter de prescrire cette molécule chez des patients avec des antécédents de dépendance ou d'abus médicamenteux (126).

Ainsi, il ressort de cette étude que les AP1G sont prescrits majoritairement dans l'urgence, selon deux objectifs : anti délirant pour l'halopéridol et anxiolytique pour la cyamémazine. La forte prévalence de la cyamémazine est l'occasion de rappeler la présence de nombreux effets secondaires, par rapport aux benzodiazépines. La part relative des benzodiazépines et de la cyamémazine est difficile à apprécier compte tenu de la forte prévalence des troubles de l'adaptation en psychiatrie de liaison et de la forte prévalence également des benzodiazépines, traitement de première intention, et facilement maniées par les médecins des services de soins somatiques.

Les antipsychotiques de seconde génération sont quant à eux un traitement prescrit au long terme, visant à traiter la pathologie psychiatrique. Leur utilisation s'est accrue depuis plusieurs années avec une tendance à l'élargissement en pratique de leurs motifs d'utilisation.

3.3.5. Incidence du pharmacien d'officine dans la prise en charge d'un patient sous antipsychotiques

Le pharmacien a la possibilité, en coopération avec les autres professionnels de santé déjà à l'œuvre, de participer à cette volonté de prise en charge globale du patient.

Grâce à sa connaissance du médicament, il pourra veiller à la conformité de la prescription et à la survenue possible d'effets secondaires. Il soutiendra le patient dans l'adhésion au traitement et dans l'observance. De nos jours, la pharmacie propose de nouveaux services : prise de tension artérielle, contrôle de glycémie. Le pharmacien pourrait alors aider le médecin dans le suivi des effets indésirables, et surtout cardiométaboliques, en mettant à la disposition du patient des outils pour mesurer la tension artérielle, le poids, jusqu'à la prise du tour de taille. Les troubles lipidiques et l'augmentation glycémique peuvent être limités en ayant une alimentation saine et équilibrée, le pharmacien sera tout à fait à même de sensibiliser et conseiller les patients. C'est un professionnel de santé privilégié, ayant des contacts avec les patients réguliers et fréquents. De plus, les problématiques soulevées avec le patient sont différentes de celles vues avec le psychiatre. L'adhésion au traitement et l'aide à l'observance permettront au patient une meilleure prise en charge de sa pathologie. Enfin, sa position privilégiée lui permettra d'entamer des discussions avec le médecin, somatique ou psychiatre, lors de risques d'interaction.

De manière naturelle et automatique des éléments sont déjà mis en œuvre. D'autres pourraient être développés avec le soutien des autorités de santé pour offrir une meilleure qualité de vie aux patients.

Conclusion

Ainsi, cette étude nous a permis de faire un état des lieux de la prescription des antipsychotiques dans un contexte de psychiatrie de liaison. Il ressort une prévalence conséquente d'usage des antipsychotiques (15%) sur une année. Bien qu'imparfaite compte-tenu de la base de données accessible, une première catégorisation permet de voir que les traitements sont prescrits dans le cadre de leur AMM mais potentiellement aussi hors-AMM pour une diversité de raisons. Les traitements les plus prescrits étaient souvent ceux qui avaient un effet au-delà des manifestations psychotiques sur des composantes transnosographiques non spécifiques comme l'agitation, l'anxiété (cyamémazine, rispéridone, halopéridol, olanzapine). De plus, la balance effets thérapeutiques/tolérance peut être biaisée par le fait que les patients sont de manière générale sous surveillance somatique, permettant d'instaurer des traitements comportant des effets indésirables potentiels et de les stopper au moindre problème.

La psychiatrie de liaison, avec sa position privilégiée à l'hôpital, a une vision complémentaire sur la tolérance par rapport au praticien de ville. L'intervention épisodique du psychiatre, de par le nombre de psychiatres de liaison au CHU de Nantes, fait que celui-ci recherchera l'efficacité thérapeutique dans des délais restreints. De plus, cette efficacité thérapeutique est aussi une demande du service de soins somatiques, soumis aux contraintes de plus en plus fortes d'observance pour une efficacité meilleure et des durées de séjours plus courtes. Malheureusement, les effets secondaires à long terme ne pourront pas être suivis par l'initiateur bien souvent. Ce décalage entre la vision immédiate et à long terme montre la nécessité d'une part de renseigner dans les comptes rendus systématiquement les raisons d'un usage hors-AMM dans cette population fragile somatiquement, et d'autre part d'une articulation entre le psychiatre de liaison, le médecin somaticien, le psychiatre de ville et le pharmacien.

De plus, dans certains cas complexes, on pourrait proposer aux équipes de soins une consultation différée avec plusieurs spécialités : psychiatre, médecin somaticien et pharmacologue.

C'est d'ailleurs ce qu'a mis en place depuis deux ans le service de psychiatrie de liaison et sismothérapie (131). Des réunions rassemblant psychiatres et pharmacologues sont possibles pour étudier des situations complexes sur le plan thérapeutique. Ces rencontres pluridisciplinaires permettent d'aborder de nombreuses facettes de la prise en charge du patient. L'observance au traitement, l'historique médicamenteux et les risques d'interactions sont amenés par le pharmacologue tandis que le psychiatre mettra en parallèle le diagnostic du patient et sa symptomatologie. Le but de ces échanges est d'arriver à une proposition de thérapeutique la plus adaptée au patient.

La psychiatrie de liaison pourrait proposer d'autres consultations à moyen terme pour apprécier l'efficacité et la tolérance des traitements mis en place. On pensera notamment aux troubles cardiométaboliques et extrapyramidaux. Ces autres consultations sont plus complexes à mettre en place pour les patients initialement en hospitalisation à temps plein et ne revenant pas en hôpital de jour ou en consultation externe. En effet, ces deux types d'hospitalisation se distinguent. Les patients admis en hospitalisation à temps plein ont un suivi somatique mais le suivi du psychiatre de liaison est dépendant de la durée de séjour. L'hôpital de jour des unités de médecine permet un suivi à plus long terme des patients et permet d'observer plusieurs éléments : observance, expertise pharmacologique et somatique. Un des objectifs pour le CHU de Nantes en 2025 est d'arriver à 64% des séjours ambulatoires (132). De plus, ces consultations supplémentaires permettraient de faire le lien avec le médecin de ville, psychiatre comme somaticien.

La formation des médecins des services de médecine sur l'usage des psychotropes leur permet de prendre en charge eux-mêmes certains cas, permettant ainsi aux psychiatres de liaison de passer plus de temps avec les patients plus complexes.

Cette étude sur l'usage des antipsychotiques a soulevé d'autres questionnements. L'utilisation hors-AMM de ces médicaments dans les troubles de l'humeur ou les troubles de l'adaptation par exemple requiert un approfondissement pour mieux en comprendre les raisons. Il serait intéressant de réaliser une autre étude sur l'utilisation des benzodiazépines dans ces pathologies pour pouvoir apprécier à sa juste valeur la part relative des antipsychotiques dans ces pathologies.

Nous avons évoqué le paradoxe de l'utilisation des antipsychotiques dans les delirium. D'autres études comparant les molécules disponibles dans cette indication nécessiteraient d'être menées pour pouvoir déterminer la molécule ayant le meilleur rapport efficacité thérapeutique/tolérance. La population vieillissant, les psychiatres vont devoir être particulièrement vigilants au risque d'interactions médicamenteuses et d'effets secondaires. Des études manquent pour comparer les antipsychotiques chez les sujets âgés.

L'utilisation des antipsychotiques de seconde génération et leur toxicité cardiométabolique suggère de réaliser de plus amples études sur ce sujet, mais également de mettre en place des recommandations pour prendre en charge l'apparition de ces troubles, et les prévenir si possible.

De manière plus générale, il manque des outils d'évaluation des risques spécifiques, pour pouvoir les pondérer. Le Vidal présente des lacunes de ce côté-ci, comme le montrent les annexes (Annexe 1: Principaux effets secondaires selon les antipsychotiques (17)). Une analyse poussée par des outils spécifiques de la charge atropinique, du risque d'effets extrapyramidaux, d'allongement de l'espace QT ou d'accidents vasculaires ainsi qu'un outil de pondération du risque cardiaque en fonction du terrain et des antécédents serait très utile aux psychiatres pour pouvoir proposer au patient la meilleure thérapeutique possible.

Table des matières

Remerciements	1
Sommaire.....	3
Introduction	6
1. Psychiatrie de liaison.....	8
1.1. Objectifs.....	8
1.2. Définition	9
1.3. Place actuelle	10
1.4. Acteurs	10
1.5. Patients	10
1.6. Organisation au CHU de Nantes.....	11
1.6.1. Présentation du CHU de Nantes.	11
1.6.2. Articulation.....	12
1.6.3. Organisation actuelle	13
1.6.3.1. Composition	13
1.6.3.2. Demande.....	13
1.6.3.3. Consultation :	14
1.6.3.3.1. Contact avec l'équipe soignante	14
1.6.3.3.2. Consultation avec le patient	14
1.6.3.3.3. Transmission	15
1.7. Conclusion.....	15
2. Antipsychotiques.....	16
2.1. Introduction	16
2.1.1. Historique	16
2.1.2. Définition.....	17
2.1.3. Indications	17
2.1.4. Classification.....	19
2.1.4.1. Psychotropes.....	19
2.1.4.2. Antipsychotiques.....	19
2.1.4.2.1. Classification chimique :	19
2.1.4.2.2. Classification clinique :	20
2.1.4.2.2.1. En France	20
2.1.4.2.2.2. Aux Etats-Unis.....	21
2.2. Mécanisme d'action	22
2.2.1. Voies dopaminergiques.....	22
2.2.1.1. Voie méso limbique.....	22
2.2.1.2. Voie méso corticale	23
2.2.1.3. Voie nigrostriée	23
2.2.1.4. Voie tubéroinfundibulaire	23
2.2.2. Mécanisme d'action des antipsychotiques de seconde génération	24
2.2.2.1. Antagonismes dopaminergiques et sérotoninergiques	24
2.2.2.1.1. Système sérotoninergique.....	24

2.2.2.1.2.	Antagoniste 5HT2a	25
2.2.2.1.2.1.	Risque moindre de syndrome extra pyramidal	25
2.2.2.1.2.2.	Réduction des symptômes négatifs	25
2.2.2.1.2.3.	Amélioration des symptômes positifs	25
2.2.2.1.2.4.	Diminution de l'hyperprolactinémie	26
2.2.2.2.	Dissociation rapide aux récepteurs D2	26
2.2.2.3.	Agoniste partiel D2	27
2.2.2.4.	Agoniste partiel 5HT1a	27
2.3.	Effets indésirables	28
2.3.1.	Syndrome extrapyramidal	28
2.3.2.	Dyskinésies tardives	29
2.3.2.1.	Epidémiologie	29
2.3.2.2.	Hypothèse pharmacologique	29
2.3.2.3.	Régression	30
2.3.2.4.	Facteurs de risques/ facteurs protecteurs	30
2.3.2.5.	Traitement des dyskinésies tardives	30
2.3.3.	Risque cardio métabolique	31
2.3.3.1.	Prise de poids	31
2.3.3.2.	Troubles lipidiques et résistance à l'insuline	32
2.3.3.3.	Molécules en cause	32
2.3.3.4.	Dépistage et suivi des patients	33
2.3.4.	Risques thromboemboliques et d'embolie pulmonaire	34
2.3.5.	Sédation	35
2.3.6.	Hyperprolactinémie et effets sexuels	36
2.3.7.	Syndrome atropinique	36
2.3.8.	Hypotension orthostatique	37
2.3.9.	Risques d'AVC (accident vasculaire cérébrale)	37
2.3.10.	Syndrome malin des antipsychotiques de première génération	38
2.3.11.	Allongement de l'espace QT	38
2.3.12.	Epilepsie	40
2.3.13.	Agranulocytose	41
2.4.	Contre-indication	42
2.5.	Précautions d'emploi	43
2.6.	Métabolisme enzymatique	44
2.7.	Pratique clinique	45
2.7.1.	Délai d'action	45
2.7.2.	Formes à libération prolongée	45
2.7.3.	En cas d'échec	46
2.8.	Principales molécules utilisées	47
2.8.1.	Cyamémazine	47
2.8.2.	Halopéridol	48
2.8.3.	Loxapine	50
2.8.4.	Rispéridone	51
2.8.5.	Olanzapine	52

2.8.6.	Clozapine	53
2.8.7.	Aripiprazole	54
2.8.8.	Quétiapine	55
3.	Etude réalisée en psychiatrie de liaison	56
3.1.	Matériel et méthode	56
3.1.1.	Objectifs et critères de jugement.....	56
3.1.1.1.	Objectif et critère principal d'évaluation	56
3.1.1.2.	Objectifs et critères secondaires d'évaluation	56
3.1.2.	Méthodologie	56
3.1.3.	Population étudiée	57
3.1.3.1.	Description de la population.....	57
3.1.3.2.	Critères d'inclusion	57
3.1.3.3.	Critères d'exclusion	57
3.1.4.	Déroulement de l'étude	57
3.1.5.	Outil d'évaluation de l'étude.....	58
3.1.5.1.	Médicaments renseignés.....	58
3.1.5.2.	Diagnostics	58
3.1.5.3.	Groupes de diagnostics	58
3.1.5.4.	Intervention faite par le psychiatre.....	59
3.1.6.	Saisie et traitement des données.....	59
3.1.6.1.	Saisie des données	59
3.1.6.2.	Statistiques	59
3.1.7.	Aspects administratifs et réglementaires	60
3.2.	Résultats	61
3.2.1.	Caractéristiques générales de la population étudiée	61
3.2.2.	Prévalence des antipsychotiques	62
3.2.3.	Prévalence des patients selon la catégorie de diagnostic	63
3.2.4.	Services de soins somatiques	64
3.2.5.	Intervention du psychiatre à l'issue de la première consultation	65
3.2.5.1.	Intervention du psychiatre pour les dossiers mentionnant un antipsychotique	65
3.2.5.2.	Intervention du psychiatre par catégorie de diagnostics.....	66
3.2.5.2.1.	Psychose	66
3.2.5.2.2.	Troubles de l'adaptation	67
3.2.5.2.3.	Delirium	67
3.2.5.2.4.	Anxiodépression.....	68
3.2.5.2.5.	Manie/Hypomanie	68
3.2.6.	Molécules antipsychotiques prescrites lors de la première consultation	69
3.2.6.1.	Molécules antipsychotiques mentionnées avant et après passage du psychiatre	69
3.2.6.2.	Molécules prescrites par catégorie de diagnostics après consultation avec le psychiatre	71
3.2.7.	Analyse de tendances de prescription de médicaments selon une catégorie de diagnostic par une analyse factorielle de correspondance.	76
3.2.7.1.	Répartition des molécules antipsychotiques.....	76
3.2.7.1.1.	Répartition selon la pathologie.....	76
3.2.7.1.1.1.	Test d'homogénéité	76
3.2.7.1.1.2.	Analyse factorielle de correspondance	77

3.2.7.1.2. Liens entre médicaments antipsychotiques et catégories de diagnostic	78
3.3. Analyse et discussion.....	80
3.3.1. Forces et faiblesses de l'étude	80
3.3.2. Usages des antipsychotiques	82
3.3.2.1. Prévalence des antipsychotiques dans les services de soins somatiques	82
3.3.2.2. Services de soins demandeurs	83
3.3.3. Action du psychiatre selon les pathologies rencontrées	85
3.3.3.1. Troubles de l'adaptation.....	85
3.3.3.2. Psychoses.....	86
3.3.3.3. Delirium	87
3.3.3.4. Anxiodépression.....	89
3.3.3.5. Manie/hypomanie.....	90
3.3.4. Utilisation des antipsychotiques au CHU de Nantes.....	91
3.3.4.1. Antipsychotiques de première génération.....	91
3.3.4.1.1. Halopéridol	91
3.3.4.1.2. Cyamémazine.....	93
3.3.4.1.3. Loxapine.....	94
3.3.4.1.4. Autres antipsychotiques de première génération.....	95
3.3.4.2. Antipsychotiques de seconde génération	96
3.3.4.2.1. Risperidone	96
3.3.4.2.2. Olanzapine	98
3.3.4.2.3. Aripiprazole.....	100
3.3.4.2.4. Clozapine	101
3.3.4.2.5. Quétiapine	102
3.3.5. Incidence du pharmacien d'officine dans la prise en charge d'un patient sous antipsychotiques.....	104
Conclusion	105
Table des matières	108
Table des tableaux	112
Table des figures	113
Annexes	114
Bibliographie.....	120

Table des tableaux

Tableau 1 : Indications des principales molécules antipsychotiques (17)	18
Tableau 2 : Antipsychotiques de première génération.....	19
Tableau 3 : Antipsychotiques de seconde génération	20
Tableau 4 : Récapitulatif général des profils cardiométaboliques des antipsychotiques (35)	33
Tableau 5 : Suivi du risque cardiométabolique chez les patients traités par antipsychotiques	33
Tableau 6 : Risque d'allongement de l'espace QT.....	39
Tableau 7 : Nombre de consultations	62
Tableau 8 : Prévalence des patients prenant un antipsychotique avant l'arrivée du psychiatre de liaison	62
Tableau 9 : Prévalence des patients selon la catégorie de diagnostic.....	63
Tableau 10 : Interventions du psychiatre lors de la première consultation	65
Tableau 11 : Intervention dans la catégorie "Psychose".....	66
Tableau 12 : Intervention dans la catégorie "Troubles de l'adaptation"	67
Tableau 13 : Intervention dans la catégorie "Delirium"	67
Tableau 14 : Intervention dans la catégorie "Anxiodépression"	68
Tableau 15 : Intervention dans la catégorie "Manie/Hypomanie"	68
Tableau 16 : Molécules antipsychotiques prescrites avant et après passage du psychiatre ..	70
Tableau 17 : Molécules prescrites selon les catégories de diagnostics	71
Tableau 18 : Molécules antipsychotiques selon le diagnostic	76

Table des figures

Figure 1 : Prévalence des patients selon la catégorie de diagnostic	63
Figure 2 : Origine des demandes.....	64
Figure 3 : Intervention du psychiatre à l'issue de la première consultation.....	65
Figure 4 : Intervention dans la catégorie « psychose ».....	66
Figure 5 : Intervention dans la catégorie « troubles de l'adaptation ».....	67
Figure 6 : Intervention dans la catégorie « delirium »	67
Figure 7 : Intervention dans la catégorie « anxiodépression »	68
Figure 8 : Intervention dans la catégorie « manie/hypomanie ».....	68
Figure 9 : Molécules prescrites	70
Figure 10 : Psychose (n=105).....	72
Figure 11 : Troubles de l'adaptation (n=83).....	72
Figure 12 : Delirium (n=75).....	73
Figure 13 : Anxiodépression (n=58)	73
Figure 14 : Manie/Hypomanie (n=15)	73
Figure 15 : Analyse multifactorielle, répartition des patients selon les pathologies.....	77
Figure 16 : Analyse factorielle de correspondance, médicaments et pathologies.....	79

Annexes

Annexe 1: Principaux effets secondaires selon les antipsychotiques (17)	115
Annexe 2 : Suivi cardiométabolique des patients sous antipsychotiques atypiques	116
Annexe 3 : Antipsychotiques et allongement de l'espace QT	117
Annexe 4 : Tableaux présentant les principaux métabolismes, inhibiteurs et inducteurs enzymatiques (65)	118

ANNEXE 1: PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES SELON LES ANTIPSYCHOTIQUES (17)

	Amisulpride	Aripiprazole	Clozapine	Cyamémazine	Halopéridol	Loxapine	Olanzapine	Quétiapine	Risperidone	Sulpiride
Syndrome extra pyramidal	+++	++	-	?	+++	?	-	+++	+	?
Hyperprolactinémie	++			?	-	?	+++	++	+	?
Hypotension	++	+	++	?	++	?	+++	++	-	?
Bradycardie	+						+	+	-	
Tachycardie		+	+++		+	?	-	++	++	?
Prise de poids	++		+++	?	++	?	+++	+++	++	?
Diabète et dyslipidémie*	?		-	?			++	+++	+	
Hyperglycémie	+				+		++	++	+	
Syndrome anticholinergique	++	++	+++	?	++	?	++	++	++	
Allongement de l'espace QTc	?, dépendant de la dose			-, dose dépendant	?		+	+	+	?, dose-dépendant
Syndrome malin des neuroleptiques	?	?	-		-	?	-	-	-	?
Convulsions	+		++	-	+	-	-	-	-	?
Agitation, insomnie, anxiété	++	++	-	?	+++				+++	
Sédation		++	+++	?+++	++	++	+++	+++	+++	++
Dépression, troubles psychotiques		+			++				++	
Hyper sialorrhée		++	+++		++					

* Augmentation des risques de diabète et dyslipidémie

+++ : Très fréquent ; ++ : Fréquent ; + : Peu fréquent ; - : rarement ; ? : fréquence non-quantifiée

ETIQUETTE PATIENT



ETIQUETTE UF

MAQUETTE : SUIVI CARDIO METABOLIQUE DES PATIENTS SOUS ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES

Chronologie		Avant	A 1 mois	A 3 mois	Antécédents personnels			Antécédents familiaux			Facteurs de risque cardiovasculaires					
Donnée chiffrée																
Poids et IMC	Date				Tous les 3 mois	Date										
	Valeur					Valeur										
	Date					Date										
	Valeur					Valeur										
Périmètre ombilical	Date															
	Valeur															
Glycémie à jeun	Date				Tous les ans											
	Valeur															
Pression artérielle	Date				Tous les ans											
	Valeur															
Bilan lipidique	Date				A 5 ans											
	Valeur															

ANNEXE 3 : ANTIPSYCHOTIQUES ET ALLONGEMENT DE L'ESPACE QT

Les antipsychotiques et l'allongement de l'intervalle QT

Généralités :

L'espace QT est plus court si la fréquence cardiaque est élevée.

Des variations physiologiques sont possibles : Il est ainsi plus long chez les femmes et s'allonge avec l'âge.

Un espace QT est considéré comme long s'il est supérieur à 450 ms chez les hommes et 460 ms chez les femmes.

Complications possibles :

Torsades de pointes, fibrillation ventriculaire, syncope et mort subite.

Causes d'allongement de l'espace QT :

Congénital, iatrogène, génétique

Variations iatrogènes :

Deux niveaux de sévérités :

- augmentation > à 30 ms, arrêt préconisé si le traitement est non essentiel
- augmentation > à 60 ms ou espace QT > à 500 ms, arrêt du traitement

Facteurs de risques :

- Age élevé : > 65 ans
- Sexe féminin : intervalle QT plus long, repolarisation plus lente.
- Insuffisance rénale et/ou hépatique
- Bradycardie < 55/min
- Perturbations électrolytique : hypokaliémie ou hypomagnésémie
- Interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques :

Médicaments torsadogènes (ex : amitriptyline, amiodarone...)

Inhibiteurs de CYP450 concernés

Médicaments bradicardisants

/hypokaliémisants (ex : digitaliques/ laxatifs, diurétiques, gluco et minéralocorticoïdes)

Recommandations avant la prescription d'un neuroleptique :

- Anamnèse détaillée : antécédents cardiovasculaires, rénaux, hépatiques et problèmes électrolytiques.
- Antécédents familiaux afin de détecter un syndrome du QT long congénital.
- Ionogramme, mesure de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle.
- ECG :

Préalablement à l'instauration, réalisé au moment de la concentration

maximale car il s'agit d'un effet dose dépendant. Il est à noter que l'intervalle QT varie au cours de la journée, il est donc préférable qu'il soit fait le plus possible au même moment de la journée.

Un autre à 4 à 7 jours après instauration du traitement.

Danger certain :

Chlorpromazine** (LARGACTIL [®])
Halopéridol IV (HALDOL [®])
Penfluridol (SEMAP [®])
Pimozide (ORAP [®])
Cyamémazine** (TERCIAN [®])
Tiapride* (TIAPRIDAL [®])

Formellement contre-indiqué si facteurs de risque ou antécédents.

* : Ces médicaments ont fait l'objet de peu d'études.

** : Les études consultées ayant des résultats contradictoires, ces médicaments sont classés dans le danger maximum.

Bibliographie :

- M. Piarras, « Le rôle des neuroleptiques typiques et atypiques dans l'allongement de l'intervalle QT », mémoire TER master 1 biologie santé, 2013
- Q. Timour, « Sudden death of cardiac origin and psychotropic drugs », revue "frontiers in pharmacology", 10/05/2012.
- Vidal
- Thériaque

Danger intermédiaire :

Asénapine (SYCREST [®])
Halopéridol per os (HALDOL [®])
Fluphénazine (MODECATE [®])
Lévomépromazine (NOZINAN [®])
Loxapine* (LOXAPAC [®])
Pipampérone* (DIPIPERON [®])
Flupentixol (FLUANXOL [®])
Zuclopthéxol (CLOPIXOL [®])
Periciazine (NEULEPTIL [®])
Risperidone** (RISPERDAL [®])
Pipotiazine (PIPORTIL [®])
Palipéridone (XEPLION [®])

A proposer en 2ème ou 3ème intention chez les patients à risque.

Danger faible

Sulpiride (DOGMATIL [®])
Amisulpride (AMISULPRIDE [®])
Quétiapine (XEROQUEL [®])
Olanzapine (ZYPREXA [®])
Clozapine (LEPONEX [®])
Aripiprazole* (ABILIFY [®])

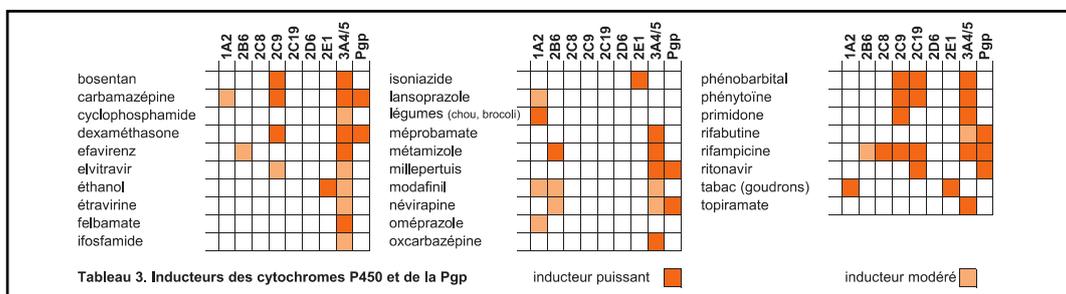
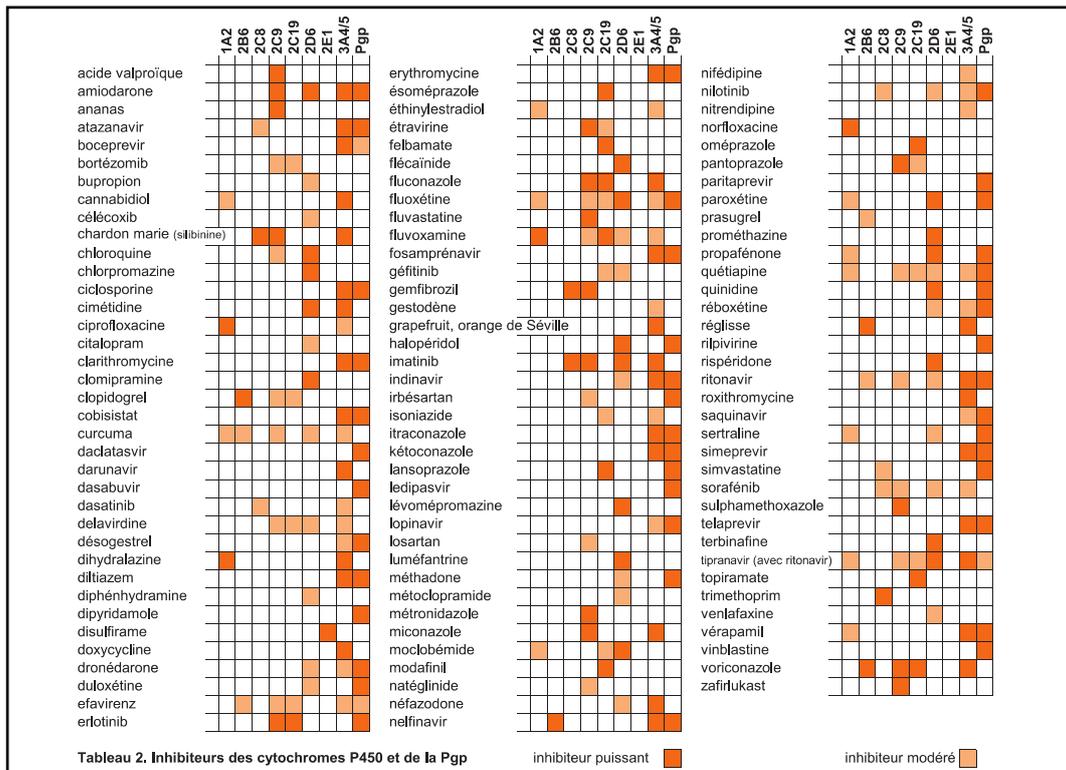
ANNEXE 4 : TABLEAUX PRESENTANT LES PRINCIPAUX METABOLISMES, INHIBITEURS ET INDUCTEURS ENZYMATIQUES (65)

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, CYTOCHROMES P450 ET P-GLYCOPROTEINE (Pgp)																														
	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp																					
acénocoumarol										étoposide											pantoprazole									
acide méfénamique										étravirine											paracétamol									
acide valproïque										felbamate											paritaprevir									
agomelatine										féoldopine											paroxétine									
alfentanil										fentanyl											phénobarbital									
alprazolam										féxofénadine											phenprocoumone									
amiodarone										finastéride											phénytoïne									
amitriptyline										flécaïne											pioglitazone									
amlopidine										flouxétine											piroxicam									
apixaban										flurbiprofène											prasugrel									
aripiprazole										fluvastatine											prednisolone									
artéméther										fluvoxamine											progauil									
atazanavir										fosampénavir											prométhazine									
atomoxétine										galantamine											propafénone									
atorvastatine										géfitinib											propofol									
bisoprolol										gestodène											propranolol									
boceprevir										glibenclamide											quetiapine									
bortézomib										glicazide											quinidine									
bosentan										glimipiride											quinine									
bromocriptine										granisétron											ranitidine									
buprénorphine										halopéridol											rabéprazole									
bupropion										hydrocodone											réboxétine									
caféine										ibuprofène											répaglinide									
cannabidiol										ifosfamide											rifabutine									
carbamazépine										imatinib											rilpivirine									
carvédilol										imipramine											rispéridone									
célécoxib										indinavir											ritonavir									
celliprolol										irbésartan											rivaroxaban									
chlorphéniramine										isradipine											saquinavir									
ciclosporine										itraconazole											saxagliptine									
citalopram										kétoconazole											sertraline									
clarithromycine										lansoprazole											sildénafil									
clobazam										ledipasvir											simeprevir									
clomipramine										letrozole											simvastatine									
clonazépam										lévomépromazine											sirolimus									
clopidogrel										lidocaïne											sofosbuvir									
clozapine										lopéramide											sorafénib									
cobisistat										lopinavir											sufentanil									
codéine										loratadine											sulfaméthoxazole									
colchicine										losartan											sunitinib									
cortisol										luméfántrine											tacrolimus									
cyclophosphamide										maprotiline											tadalafil									
dabigatran										maraviroc											tamoxifène									
daclatasvir										médoroxprogéstérone											tamsulosine									
darunavir										méfloquine											telaprevir									
dasabuvir										méloxicam											ténoxicam									
dasatinib										méthadone											terbinafine									
delavirdine										méthylprednisolone											terfenadine									
désogestrel										metoclopramide											testostérone									
dexaméthasone										métoprolol											THC									
dextrométhorphane										miansérine											théophylline									
diazépam										midazolam											ticagrelor									
diclofénac										mifépristone (RU486)											timolol									
dienogest										mirtazapine											tizanidine									
digoxine										moclobémide											tolbutamide									
dihydrocodéine										modafinil											tolférodine									
dihydroergotamine										montelukast											torasémide									
diltiazem										naproxène											tramadol									
diphénhydramine										natéglinide											trazodone									
docétaxel										néfinavir											triazolam									
dolutegravir										névirapine											trimipramine									
donépézil										nifédipine											tipranavir (avec ritonavir)									
dronédarone										nilotinib											tropisétro									
duloxétine										nimodipine											vardénafil									
dutastéride										nitrendipine											venlafaxine									
ecstasy (MDMA)										noréthistérone											vérapamil									
efavirenz										nortriptyline											vinblastine									
elvitravir										olanzapine											vincristine									
ergotamine										ombitasvir											voriconazole									
ertotinib										oméprazole											warfarine									
érythromycine										ondansétro											zafitukast									
ésoméprazole										oxybutynine											zolmitriptan									
éthanol										oxycodone											zolpidem									
éthinyloestradiol										paclitaxel											zopiclone									
éthosuximide																					zuclopenthixol									

voie conduisant à un métabolite actif

voie métabolique majeure

voie métabolique mineure



Inhibition

Cytochromes : L'impact dépend de : a) l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Exemples : l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9; associée à l'acécoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6; associée à la codéine, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). Exemple : la ciclosporine inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée à l'indinavir, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes : L'impact dépend de : a) importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4, II accélérera fortement l'élimination de l'éthinyloestradiol, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : la rifampicine induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au rivaroxaban, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site www.pharmacodin.ch, rubrique Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP

Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance
Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, 1211 Genève 14
Tél. 022 372 99 32 - Fax 022 372 99 45 - www.pharmacodin.ch - Copyright SPTC - Genève, Janvier 2015

Bibliographie

1. Baxter AJ, Harris MG, Khatib Y, Brugha TS, Bien H, Bhui K. Reducing excess mortality due to chronic disease in people with severe mental illness: meta-review of health interventions. *Br J Psychiatry*. 3 mars 2016;bjp.bp.115.163170.
2. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*. 1 févr 2009;8(1):15-22.
3. Delcher F. Place du pharmacien dans la prise en charge globale des patients recevant un traitement psychotrope à partir d'une expérience en Psychiatrie de liaison. Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques; 2010.
4. Ginés JM, Martín M, Alvaro P, García B, Arcega JM, Nascimento MT, et al. 2347 – Consultation-liaison psychiatry and antipsychotics. *Eur Psychiatry*. 2013;28, Supplement 1:1.
5. Consoli SM. Psychiatrie à l'hôpital général. EMC Psychiatrie. Elsevier. Paris; 1998;11p.
6. Collas-Guitteny M, Vénisse J-L, Médicales U de NU de F et de R de M et des T. Réflexion sur la place et l'organisation de la psychiatrie de liaison dans deux C.H.U. à partir de l'utilisation d'Intermed, outil d'évaluation bio-psycho-social. [S.l.]: [s.n.]; 2004. 175 f.
7. Berramdane M, Sauvaget-Oiry A, Médicales U de NU de F et de R de M et des T. Hypomanie sous corticoïdes enquête observationnelle au sein du service de Psychiatrie de Liaison de Nantes et analyse de la littérature. [S.l.]: [s.n.]; 2010.
8. Ricoux A. Repérage Des Troubles Psychiatriques Induits Par Les Corticoïdes Dans Les Maladies de Système Étude Prospective Au CHU de Nantes À Partir D'une Collaboration Entre La Médecine Interne et La Psychiatrie de Liaison. Université de Nantes Unité de Formation et de Recherche de Médecine et des Techniques Médicales; 2011.
9. Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française, éditeur. Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française: LXXXVIIe session, Montréal, 3-9 juillet 1989. 3, 3,. Paris; Milan; Barcelone: Masson; 1990.
10. Vasilian CC, Tamasan SC. 2213 – The role of liaison psychiatry in the general hospital. *Eur Psychiatry*. janv 2013;28:1.
11. Wester P. Site web du CHU de Nantes - chiffres clés du CHU de Nantes - année 2013 [Internet]. [cité 16 juin 2015]. Disponible sur: http://www.chu-nantes.fr/chiffres-cles-du-chu-de-nantes-annee-2013-50308.kjsp?RH=CHIFFRES_CLES
12. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC - Psychiatr. nov 2005;2(4):282-99.

13. Delay J, Deniker P, Harl JM. Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de l'hibernothérapie. *Anr Med-psychol.* 1952;
14. Millet B, Vanelle J-M, Benyaya J. Prescrire les psychotropes. Paris: Elsevier Masson; 2010.
15. Delay J, Deniker P. Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes. Masson Ed. Paris; 1961.
16. Dierick M, Peuskens J, Anseau M, D'Haenen H, Linkowski P. Manuel de psychopharmacothérapie. 3e édition. Academia Press; 2012. 724 p.
17. Vidal. 2015.
18. Stahl SM, Muntner N, Lemoine P. Psychopharmacologie essentielle bases neuroscientifiques et applications pratiques. Paris: Médecine sciences publications; 2010.
19. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* juin 2003;64(6):663-7.
20. Danivas V, Venkatasubramanian G. Current perspectives on chlorpromazine equivalents: Comparing apples and oranges! *Indian J Psychiatry.* 2013;55(2):207-8.
21. Rivollier F, Lotersztajn L, Chaumette B, Krebs M-O, Kebir O. Hypothèse épigénétique de la schizophrénie : revue de la littérature. *L'Encéphale.* oct 2014;40(5):380-6.
22. Lotstra F. Les modèles biologiques de la schizophrénie : mise à jour. *L'Encéphale.* août 2006;32(4, Part 1):446-51.
23. Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques. 2ème édition. Médecine Sciences Publications; 2010.
24. Costentin J. Nouvelle stratégie pharmacologique dans la schizophrénie : les agonistes partiels des récepteurs dopaminergiques D2. Caractéristiques principales de l'aripiprazole. *L'Encéphale.* févr 2009;35(1):66-72.
25. Gray JA, Joseph MH, Hemsley DR, Young AMJ, Clea Warburton E, Boulenguez P, et al. The role of mesolimbic dopaminergic and retrohippocampal afferents to the nucleus accumbens in latent inhibition: implications for schizophrenia. *Behav Brain Res.* nov 1995;71(1-2):19-33.
26. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs.* 2002;16(1):23-45.
27. Tenback DE, van Harten PN. Epidemiology and risk factors for (tardive) dyskinesia. *Int Rev Neurobiol.* 2011;98:211-30.

28. Lee M-J, Lin P-Y, Chang Y-Y, Chong M-Y, Lee Y. Antipsychotics-induced tardive syndrome: a retrospective epidemiological study. *Clin Neuropharmacol.* août 2014;37(4):111-5.
29. Seigneurie A-S, Sauvanaud F, Limosin F. [Prevention and treatment of tardive dyskinesia caused by antipsychotic drugs]. *L'Encephale.* 24 févr 2016;
30. Afssaps. Mise au point : Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques [Internet]. 2010 [cité 8 avr 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf
31. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, Sonbol MB, Altayar O, Undavalli C, et al. Drugs Commonly Associated With Weight Change: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2015;100(2):363-70.
32. Kim S-H, Kim K, Kwak MH, Kim HJ, Kim H-S, Han KH. The Contribution of Abdominal Obesity and Dyslipidemia to Metabolic Syndrome in Psychiatric Patients. *Korean J Intern Med.* juin 2010;25(2):168-73.
33. García-Tornadú I, Ornstein AM, Chamson-Reig A, Wheeler MB, Hill DJ, Arany E, et al. Disruption of the dopamine d2 receptor impairs insulin secretion and causes glucose intolerance. *Endocrinology.* avr 2010;151(4):1441-50.
34. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit, Aripirazole [Internet]. Base de Données Publique des Médicaments. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150219131150/anx_131150_fr.pdf
35. Biotteau M, Receveur-Doucet C, Suzanne I, Gaillard P, Camus V. Troubles métaboliques induits par les neuroleptiques atypiques : revue de littérature. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* mars 2008;166(2):93-101.
36. Kane JM, Barrett EJ, Casey DE, Correll CU, Gelenberg AJ, Klein S, et al. Metabolic effects of treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* nov 2004;65(11):1447-55.
37. Nwosu BU, Meltzer B, Maranda L, Ciccarelli C, Reynolds D, Curtis L, et al. A potential role for adjunctive vitamin D therapy in the management of weight gain and metabolic side effects of second-generation antipsychotics. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2011;24(0):619-26.
38. CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock P a. G, Reid J, Graham C, Murray G, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 6 juin 2009;373(9679):1958-65.

39. Tardieu S, Micallef J, Bonierbale M, Frauger E, Lançon C, Blin O. [Sexual behaviour in schizophrenic patients: the impact of antipsychotics]. *L'Encéphale*. oct 2006;32(5 Pt 1):697-704.
40. Mebarki S, Trivalle C. Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. juin 2012;12(69):131-8.
41. Zhang J-P, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. juill 2013;16(6):1205-18.
42. Shin J-Y, Choi N-K, Lee J, Seong J-M, Park M-J, Lee SH, et al. Risk of Ischemic Stroke Associated with the Use of Antipsychotic Drugs in Elderly Patients: A Retrospective Cohort Study in Korea. *PLOS ONE*. 19 mars 2015;10(3):e0119931.
43. ANSM. RISPÉDAL 1 mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Base de Données Publique des Médicaments. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63605525&typedoc=R#HautDePage>
44. Hategan A, Bourgeois JA. Aripiprazole-Associated QTc Prolongation in a Geriatric Patient: *J Clin Psychopharmacol*. déc 2014;34(6):766-8.
45. Barbui C, Bighelli I, Carrà G, Castellazzi M, Lucii C, Martinotti G, et al. Antipsychotic Dose Mediates the Association between Polypharmacy and Corrected QT Interval. *PLOS ONE*. févr 2016;11(2):e0148212.
46. ATARAX et génériques (hydroxyzine) : restrictions d'utilisation [Internet]. [cité 16 sept 2015]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/15023/atarax_et_generiques_hydroxyzine_restriction_s_d_utilisation/
47. Digby G, Machaalany J, Malik P, Methot M, Simpson CS, Redfearn D, et al. Multifactorial QT interval prolongation. *Cardiol J*. 2010;17(2):184-8.
48. Nielsen J, Graff C, Kanters JK, Toft E, Taylor D, Meyer JM. Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. *CNS Drugs*. 1 juin 2011;25(6):473-90.
49. Pierres M. Le rôle des neuroleptiques typiques et atypiques dans l'allongement de l'intervalle QT [MEMOIRE TER MASTER 1 BIOLOGIE SANTE]. [UNIVERSITE DE NANTES FACULTE DE PHARMACIE]; 2013.
50. Timour Q, Frassati D, Descotes J, Chevalier P, Christé G, Chahine M. Sudden death of cardiac origin and psychotropic drugs. *Front Pharmacol*. 2012;3:76.

51. Pisani F, Oteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf.* 2002;25(2):91-110.
52. Girardin F, Gaspoz J-M. Surveillance de l'intervalle QT chez le patient psychiatrique. 2007;(3):945-8.
53. Hedges D, Jeppson K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today Barc Spain* 1998. juill 2003;39(7):551-7.
54. Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, García M, Aguirre C. Antipsychotics and seizures: Higher risk with atypicals? *Seizure - Eur J Epilepsy.* 1 mars 2013;22(2):141-3.
55. Okazaki M, Adachi N, Akanuma N, Hara K, Ito M, Kato M, et al. Do antipsychotic drugs increase seizure frequency in epilepsy patients? *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* nov 2014;24(11):1738-44.
56. ANSM. LARGACTIL 100 mg, comprimé pelliculé sécable - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Base de Données Publique des Médicaments. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61490049&typedoc=R#RcpContreIndic>
57. ANSM. HALDOL 1 mg, comprimé - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Base de Données Publique des Médicaments. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61490049&typedoc=R#HautDePage>
58. CRAT C de R sur les AT. Neuroleptiques/antipsychotiques et grossesse [Internet]. - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. [cité 25 mars 2016]. Disponible sur: http://lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=15
59. George S Alexopoulos JES. « Expert Consensus Guidelines for Using Antipsychotic Agents in Older Patients, ». *N Dr Carpent.* 2004;65.
60. Suzuki T, Remington G, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A, Mamo DDC. Management of Schizophrenia in Late Life with Antipsychotic Medications. *Drugs Aging.* 31 août 2012;28(12):961-80.
61. Jalenques I, Ortega V, Legrand G, Auclair C. Quelles sont les pratiques de prescription d'antipsychotiques des psychiatres chez les patients âgés souffrant de schizophrénie ? *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* avr 2016;174(3):203-6.
62. ANSM. Fiche info - EXELON 4,6 mg/24 h, dispositif transdermique - Base de données publique des médicaments [Internet]. Base de Données Publique des Médicaments. [cité 9 avr 2016]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67885398#>

63. Schellhorn SE, Barnhill JW, Raiteri V, Faso VL, Ferrando SJ. A comparison of psychiatric consultation between geriatric and non-geriatric medical inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry*. oct 2009;24(10):1054-61.
64. Bourin M. Les problèmes posés par l'utilisation des benzodiazépines chez le patient âgé. *L'Encéphale*. sept 2010;36(4):340-7.
65. Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, CYTOCHROMES P450 ET P-GLYCOPROTEINE (Pgp). Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, 1211 Genève 14; 2015.
66. Stahl SM. *Le guide du prescripteur*. Médecine Sciences Publications; 2007. 501 p.
67. Samalin L, Garay R, Hameg A, Llorca P. Olanzapine pamoate for the treatment of schizophrenia - a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 13 janv 2016;
68. Courrège C, Veillet B, Martin FS, Monie J. Etude prospective du traitement des schizophrénies résistantes par la clozapine chez 47 patients : une évaluation sur 48 mois. *J Pharm Clin*. 30 déc 1997;16(4):259-64.
69. ANSM. CLOZAPINE MYLAN 100 mg, comprimé sécable - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Base de Données Publique des Médicaments. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64814983&typedoc=R>
70. ANSM. TERCIAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Base de Données Publique des Médicaments. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63400513&typedoc=R#HautDePage>
71. ANSM. LOXAPAC, solution buvable - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Base de Données Publique des Médicaments. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69700033&typedoc=R#HautDePage>
72. Stahl SM, Grady MM. *Psychopharmacologie essentielle: le guide du prescripteur*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2007.
73. Gury C, Fabre C, Hameg A, Simo E, Surugue J, Garay R, et al. Prescription d'antipsychotiques en milieu hospitalier spécialisé. *Inf Psychiatr*. 1 juill 2006;Volume 82(6):503-9.
74. Nuss P, Llorca P-M, Lançon C, Garay R, Hodé Y, Hameg A, et al. Activité anxiolytique de la cyamémazine : rôle des récepteurs sérotoninergiques. *Inf Psychiatr*. 1 sept 2007;Volume 83(7):595-601.

75. Krebs M-O, CPNLF. Signes précoces de schizophrénie. Dunod; 2015. 236 p.
76. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, et al. Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons. *Schizophr Bull.* janv 2012;38(1):167-77.
77. Tan L, Tan L, Wang H-F, Wang J, Tan C-C, Tan M-S, et al. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drug treatment for dementia: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7(1):20.
78. ANSM. QUETIAPINE MYLAN PHARMA LP 300 mg, comprimé à libération prolongée - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Base de Données Publique des Médicaments. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68198108&typedoc=R#RcplndicTherap>
79. Brett J. Concerns about quetiapine. *Aust Prescr.* juin 2015;38(3):95-7.
80. El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Tuffaha H. Quetiapine safety in older adults: a systematic literature review. *J Clin Pharm Ther.* févr 2016;41(1):7-18.
81. Coffey S, Williams M. Quetiapine-associated cardiomyopathy. *N Z Med J.* 24 juin 2011;124(1337):105-7.
82. Bret P, Bret M-C, Queuille E. Enquête de pratiques de prescription des antipsychotiques dans 13 centres hospitaliers du réseau PIC. *L'Encéphale.* avr 2009;35(2):129-38.
83. Thomas P. Les antipsychotiques : Les médicaments psychotropes. Lavoisier; 2013. 266 p.
84. Gasquet I, Nègre-Pagès L, Fourrier A, Nachbaur G, El-Hasnaoui A, Kovess V, et al. Usage des psychotropes et troubles psychiatriques en France : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD) en population générale. *L'Encéphale.* avr 2005;31(2):195-206.
85. HAS. Avis de la commission de la transparence du 30 novembre 2011 [Internet]. [has-sante.fr](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/anti_psychotiques_rapport.pdf). [cité 10 avr 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/anti_psychotiques_rapport.pdf
86. Leentjens AFG, Rundell J, Rummans T, Shim JJ, Oldham R, Peterson L, et al. Delirium: An evidence-based medicine (EBM) monograph for psychosomatic medicine practice, commissioned by the Academy of Psychosomatic Medicine (APM) and the European Association of Consultation Liaison Psychiatry and Psychosomatics (EACLPP). *J Psychosom Res.* 1 août 2012;73(2):149-52.
87. Prommer E. Aripiprazole: A New Option in Delirium. *Am J Hosp Palliat Care.* 20 nov 2015;

88. Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *J Psychosom Res.* oct 2011;71(4):277-81.
89. 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 4 sept 2015;
90. 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. *J Psychosom Res.* nov 2010;69(5):485-90.
91. HAS. Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation [Internet]. 2009. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/confusion_aigue_chez_la_personne_agee_-_recommandations_2009-07-08_16-58-24_661.pdf
92. Yoon H-J, Park K-M, Choi W-J, Choi S-H, Park J-Y, Kim J-J, et al. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. *BMC Psychiatry.* 2013;13:240.
93. Kamińska K, Gołębiewska K, Rogóż Z. Effect of risperidone on the fluoxetine-induced changes in extracellular dopamine, serotonin and noradrenaline in the rat frontal cortex. *Pharmacol Rep.* sept 2013;65(5):1144-51.
94. Pitchot W, Scantamburlo G, Souery D. [Antipsychotics in depression]. *Rev Médicale Liège.* oct 2013;68(10):521-6.
95. Dépression majeure : antipsychotique en ajout à un antidépresseur ? [Internet]. Minerva Website. [cité 22 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/fr/article/274>
96. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 8 oct 2011;378(9799):1306-15.
97. Bourgeois M-L. Les troubles bipolaires. Lavoisier; 2014. 656 p.
98. ANSM. DEPAKOTE 500 mg, comprimé gastro-résistant - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Base de Données Publique des Médicaments. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60797287&typedoc=R#HautDePage>
99. Avis de la commission de transparence CT-11359. Haldol 2mg/ml solution buvable [Internet]. Base de Données des Médicaments. 2012 [cité 16 sept 2015]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm//fiche/index_fic_sp_avis.php?p_code_ci p=3400930471722&p_menu=FICHE&p_site=

100. Martin JJ. Confusion, agitation and delirium. *Front Neurol Neurosci.* 2012;30:46-9.
101. Boettger S, Breitbart W. An open trial of aripiprazole for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Palliat Support Care.* déc 2011;9(4):351-7.
102. Asadollahi S, Heidari K, Hatamabadi H, Vafae R, Yunesian S, Azadbakht A, et al. Efficacy and safety of valproic acid versus haloperidol in patients with acute agitation: results of a randomized, double-blind, parallel-group trial. *Int Clin Psychopharmacol.* mai 2015;30(3):142-50.
103. Blom MT, Bardai A, van Munster BC, Nieuwland M-I, de Jong H, van Hoeijen DA, et al. Differential Changes in QTc Duration during In-Hospital Haloperidol Use. *PLoS ONE.* 22 sept 2011;6(9):e23728.
104. Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* sept 2013;1(7):515-23.
105. Bourin M, Dailly E, Hascöet M. Preclinical and clinical pharmacology of cyamemazine: anxiolytic effects and prevention of alcohol and benzodiazepine withdrawal syndrome. *CNS Drug Rev.* 2004;10(3):219-29.
106. Siwek M. [Inhaled loxapine: A novel treatment for agitation in psychotic disorders]. *Psychiatr Pol.* oct 2014;48(5):917-30.
107. HAS. Avis de la commission de transparence du 28 mai 2014 [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13434_ADASUVE_PIC_INS_Avis1_CT13434.pdf
108. Allain H, Dautzenberg PHJ, Maurer K, Schuck S, Bonhomme D, Gérard D. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl).* mars 2000;148(4):361-6.
109. ANSM. TIAPRIDE MYLAN 100 mg, comprimé sécable - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Base de Données Publique des Médicaments. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68912300&typedoc=R#HautDePage>
110. Leentjens AFG, van der Mast RC. Delirium in Elderly People: An Update [Internet]. *Medscape.* [cité 29 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/503089>
111. Mittal D, Jimerson NA, Neely EP, Johnson WD, Kennedy RE, Torres RA, et al. Risperidone in the treatment of delirium: results from a prospective open-label trial. *J Clin Psychiatry.* mai 2004;65(5):662-7.

112. Goto M, Yoshimura R, Kakihara S, Shinkai K, Yamada Y, Kaji K, et al. Risperidone in the treatment of psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. juin 2006;30(4):701-7.
113. Myers JE, Thase ME. Risperidone: review of its therapeutic utility in depression. *Psychopharmacol Bull*. 2001;35(4):109-29.
114. Alexopoulos GS, Canuso CM, Gharabawi GM, Bossie CA, Greenspan A, Turkoz I, et al. Placebo-Controlled Study of Relapse Prevention With Risperidone Augmentation in Older Patients with Resistant Depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. janv 2008;16(1):21-30.
115. HAS. Avis de la commission de transparence du 11 avril 2012 [Internet]. 2012. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/zyprexa_11042012_avis_ct11921.pdf
116. ANSM. Fiche info - ZYPREXA 10 mg, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. Base de Données Publique des Médicaments. [cité 10 avr 2016]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63739570#>
117. Roberts RJ, Lohano KK, El-Mallakh RS. Antipsychotics as antidepressants. *Asia-Pac Psychiatry Off J Pac Rim Coll Psychiatr*. 12 mai 2015;
118. Risperidone - FDA prescribing information, side effects and uses [Internet]. [cité 24 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.drugs.com/pro/risperidone.html>
119. Detke HC, DelBello MP, Landry J, Usher RW. Olanzapine/Fluoxetine combination in children and adolescents with bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. mars 2015;54(3):217-24.
120. Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliat Support Care*. août 2015;13(4):1079-85.
121. Robinson DG, Gallego JA, John M, Petrides G, Hassoun Y, Zhang J-P, et al. A Randomized Comparison of Aripiprazole and Risperidone for the Acute Treatment of First-Episode Schizophrenia and Related Disorders: 3-Month Outcomes. *Schizophr Bull*. nov 2015;41(6):1227-36.
122. Rezayat AA, Hebrani P, Behdani F, Salaran M, Marvast MN. Comparison the effectiveness of aripiprazole and risperidone for the treatment of acute bipolar mania. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. août 2014;19(8):733-8.
123. Kirino E. Use of aripiprazole for delirium in the elderly: a short review. *Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc*. mars 2015;15(1):75-84.
124. Malempati RN. Aripiprazole adjunct treatment in bipolar I or II disorder, depressed state: a 2-year clinical study. *J Nerv Ment Dis*. janv 2015;203(1):58-64.

125. Maher AR, Theodore G. Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. *J Manag Care Pharm JMCP*. juin 2012;18(5 Suppl B):S1-20.
126. Mattson ME, Albright VA, Yoon J, Council CL. Emergency Department Visits Involving Misuse and Abuse of the Antipsychotic Quetiapine: Results from the Drug Abuse Warning Network (DAWN). *Subst Abuse Res Treat*. 24 mai 2015;9:39-46.
127. Rowe DL. Off-label prescription of quetiapine in psychiatric disorders. *Expert Rev Neurother*. juill 2007;7(7):841-52.
128. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 mars 2014;71(5):394-402.
129. Beck F, Léon C, Léger D. Les troubles du sommeil en population générale: Évolution 1995-2005 des prévalences et facteurs sociodémographiques associés. *médecine/sciences*. févr 2009;25(2):201-6.
130. Brutcher RE, Nader SH, Nader MA. Evaluation of the Reinforcing Effect of Quetiapine, Alone and in Combination with Cocaine, in Rhesus Monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. févr 2016;356(2):244-50.
131. Duval C, Sauvaget-Oiry A, Victorri-Vigneau C, Nantes U de, Biologiques U de NU de F et de R de SP et. Expertise pharmacologique en psychiatrie un regard spécialisé pour optimiser la prise en charge médicamenteuse des troubles de l'humeur complexes. [S.l.]: [s.n.]; 2015.
132. Direction de la communication du CHU de Nantes. Projet d'établissement 2013-2017, les grandes orientations [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.chu-nantes.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHER=1369393354389

Vu, le Président du jury,

Vu, les Directeurs de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : Pasquier Clément

Titre de la thèse : Usage des neuroleptiques et des antipsychotiques en psychiatrie de liaison au CHU de Nantes.

Résumé de la thèse :

La découverte des antipsychotiques au milieu du XXème siècle a permis une avancée déterminante dans la prise en charge et dans la qualité de vie des patients atteints de psychose. L'usage s'est peu à peu diversifié et a eu un impact positif sur les troubles psychiatriques mais aussi sur la mortalité de cette population. A l'hôpital général, les patients avec des comorbidités psychiatriques peuvent être pris en charge par le service de psychiatrie de liaison, intégrant le psychique au somatique. A ce jour, peu d'études sur la prévalence d'usage des antipsychotiques à l'hôpital général ont été réalisées.

Cette étude monocentrique rétrospective non-interventionnelle à partir des consultations des psychiatres de liaison au CHU de Nantes en 2012 donne un aperçu de l'usage des molécules antipsychotiques dans différentes catégories de diagnostics.

MOTS CLÉS

ANTIPSYCHOTIQUE, PSYCHIATRIE DE LIAISON, ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES, PREVALENCE, CHU NANTES

JURY

PRÉSIDENT : M Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie – praticien hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Monsieur Jean-Marie VANELLE, Professeur de Psychiatrie – praticien hospitalier, CHU de Nantes
Monsieur Samuel BULTEAU, Psychiatre – praticien hospitalier, CHU de Nantes
Mme Anne HAIE, Docteur en Pharmacie, Nantes

Adresse de l'auteur : 11 la moricière, 85170 LES LUCS SUR BOULOGNE