



## Chapitre 2. Les antipsychotiques

Introduction 6

L'histoire des antipsychotiques 9

Les antipsychotiques sont-ils anti schizophréniques ? 10

Comment fonctionnent les antipsychotiques ? 11

La dopamine 12

La sérotonine 12

Le « who cares » feeling ou sensation de détachement 13

Les antipsychotiques et les symptômes positifs de la schizophrénie 14

Les antipsychotiques et les symptômes négatifs de la schizophrénie 15

La clozapine et les antipsychotiques de seconde génération 16

De la biomythologie 17

**La posologie des antipsychotiques 18**

La posologie des anti psychotiques de première génération 19

La posologie des antipsychotiques de seconde génération 20

Équivalence des doses 20

**La thérapie flexible 21**

Combien de temps le traitement doit-il être maintenu ? 22

Les antipsychotiques « dépôts » ( injections retards ) 23

Les antiémétiques 24

Les antipsychotiques et la psychothérapie 24

**Les principales interactions médicamenteuses ou toxiques 25**

L'alcool 25

Le lithium 25

Les barbituriques et les benzodiazépines 25

Les analgésiques et les contraceptifs oraux 26

Les antidépresseurs et les antihistaminiques 26

Les situations particulières 26

La grossesse 26

L'allaitement 26

La conduite d'un véhicule 26

Autres 27

La mortalité et les personnes âgées 27

**INTRODUCTION**

Dans ce chapitre, nous considérerons trois catégories majeures de pathologies psychiatriques traditionnellement décrites : la schizophrénie, la psychose maniaco dépressive et un troisième groupe de désordres parmi lesquels on retrouve les désordres paranoïdes ou hallucinatoires, les psychoses aiguës et transitoires ou atypiques. Toute tentative d'affiner ces diagnostics n'ajouterait que de la confusion. Le diagnostic de schizophrénie est, en effet, souvent posé devant n'importe quel état psychiatrique grave. Et en pratique, divers troubles aigus sont traités par des substances qui sont habituellement utilisées pour la gestion de la schizophrénie [1].

Le concept de schizophrénie pourrait bien, dans le futur, être scindé en diverses entités grâce aux développements en pharmacogénétique et en neuro-imagerie. Mais le rythme de ce changement sera lent en comparaison avec les actuelles transformations de nombreux diagnostics de schizophrénie en celui de trouble bipolaire induites par le marketing des firmes pharmaceutiques qui produisent des stabilisateurs de l'humeur aux États-Unis. Quoiqu'il en soit, le traitement de ces états pathologiques reste le même. Durant les 60 dernières années, la prise en charge des psychoses était largement basée sur un groupe de médicaments appelés dans un premier temps « neuroleptiques », puis « antipsychotiques », auxquels on a supposé une action thérapeutique en quelque sorte spécifique sur la schizophrénie. La chlorpromazine et l'halopéridol font partie des neuroleptiques de la première génération. Actuellement, ce sont la clozapine et une série de neuroleptiques dits « atypiques » qui sont le plus communément prescrits. Les antipsychotiques ont aussi été appelés « tranquillisants majeurs », bien qu'ils soient très différents des « tranquillisants mineurs » tels que le cliazépam ou le lorazépam.

Le tableau 2. établit la liste des médicaments antipsychotiques de première et de seconde génération.

Tableau 2.1

## Les antipsychotiques

DCI	Nom de Spécialité		
	France	Belgique/Suisse	Canada / USA
<b>PREMIERE GENERATION</b>			
Chlorpromazine	Largactil	(Largactil)/Chlorazin	Chlorpromazine /Thorazine /Promapar /sonazine
Bromperidol	-	Impromen / -	-/-
Flupentixol	Fluanxol	Fluanxol	Fluanxol / -
Fluphenazine	Moditen	Moditen	Modecate / Permitil , Prolixin
Zuclopentixol	Clopixol	Clopixol / Clopixol	Clopixol / -
Perphénazine	-	Trilafon /Trilafon	Levazine /Trilafon
Pipotiazine	Piportil	- / -	Piportil /-
Trifluopérazine	Psyquil	Siquil / Psiquil	Terfluzine / Stélazine
Propericiazine	Neuleptil	Neuleptil / Neuleptil	Neulactil / -
Sulpiride	Dogmatil / Ayglonyl	Dogmatil / Dogmatil	- / -
Halopéridol	Haldol / Vesadol	Haldol / Haldol	Halopéridol / Haldol
Térabénazine	Xenazine	- / Xenazine	Mitoman / Xenazine
Molindone			-/ Moban , Lidone

Tableau 2.1 suite

## Les antipsychotiques

### SECONDE GENERATION

	<i>France</i>	<i>Belgique/Suisse</i>	<i>Canada / USA</i>
Amisulpride	Solian	Solian / Solian	- / -
Aripiprazole	Abilify	Abilify / Abilify	- / Abilify
Clozapine	Leponex	Leponex/Leponex, Clopin	- / Clozaril
Olanzapine	Zyprexa	Zyprexa / Zyprexa	Zyprexa / Zyprexa
Palipéridone	Invega	Invega	Invega / Invega
Quetiapine	Seroquel	Seroquel / Seroquel	Seroquel / Seroquel
Rispéridone	Risperdal	Risperdal /Risperdal	Risperdal /Risperdal
Ziprazidone	-	-	Zeldox /Zeldox
Tiapride	Tiapridal	Tiapridal /Tiapridal	- / -
Sertindole	Serdolect	Serdolect /Serdolect	Serlect
DCI - dénomination commune internationale ---**** - retiré du marché			

Ces médicaments sont aussi utilisés dans des indications telles que la manie, les troubles obsessionnels compulsifs ainsi que dans une variété d'états anxieux sévères, et même en tant qu'hypnotiques. Dès lors, il sera aussi fait référence à l'usage de ces médicaments

dans les chapitres concernant la prise en charge des troubles affectifs et de l'anxiété. Il y a, de plus, une place pour l'utilisation des benzodiazépines et des psychostimulants dans la gestion de la schizophrénie ou d'autres épisodes psychotiques sévères qui sera décrite plus loin. Un aspect de ces traitements, à savoir la question de leurs bénéfices directs réels, mérite d'être considéré. En effet, il y a eu d'importantes controverses sur la question de savoir si les antipsychotiques ont permis de sortir les malades mentaux des hôpitaux psychiatriques ou si ce processus était déjà en cours avant leur introduction. Ce débat reste ouvert. De nombreuses personnes ont eu et ont encore une qualité de vie nettement améliorée par ces médicaments, mais on pourrait aussi expliquer ces effets positifs par le simple fait qu'ils existent et que cela en soi donne un sentiment de confiance et le courage de prendre des risques. L'existence de ce groupe de médicaments a fourni un filet de sécurité qui a permis de reprendre le dialogue avec certains patients ou de leur permettre de rentrer chez eux alors qu'ils seraient précédemment restés à végéter dans des salles de psychiatrie.

La plupart du temps, il est impossible de faire la distinction entre les contributions apportées par les médicaments d'une part et par les interactions avec l'équipe soignante ou le retour à la maison d'autre part. Les médicaments ne sont jamais donnés isolément et le discours qui accompagne l'administration d'un médicament ainsi que le contexte dans lequel celui-ci est administré peuvent avoir une importance déterminante [1].

Un exemple tiré d'une technique de psychothérapie peut illustrer ce qui vient d'être dit - Dans les années 1960 et 1970, les programmes de « taken economy » (thérapie comportementale basée sur le conditionnement opérant) étaient à la mode dans de nombreux hôpitaux psychiatriques. Un système était mis en place par lequel les patients recevaient en récompense de leurs « bons » comportements des jetons avec lesquels ils pouvaient ensuite s'acheter des cigarettes ou d'autres biens de consommation pour améliorer le quotidien. Cette technique semblait donner des résultats intéressants. Mais fonctionnait-elle par le biais des principes des théories de l'apprentissage qui sous-tendaient ces projets ? Parce qu'elle obligeait les patients et l'équipe soignante à passer plus de temps à se parler ? Ou encore parce que cela donnait aux patients plus de contrôle sur leur vie dans

des salles de psychiatrie habituellement sévèrement réglementées ?

Actuellement, les approches cognitives des délires et des hallucinations suscitent un grand intérêt. Mais leurs résultats positifs s'expliquent-ils par le développement de ces nouvelles approches théoriques ou par le simple fait que nous espérons obtenir ces succès et sommes dès lors encouragés à passer plus de temps avec nos patients ?

## L'HISTOIRE DES ANTIPSYCHOTIQUES

La chlorpromazine, le premier des antipsychotiques, fut découverte en 1952. Son utilisation pour les troubles mentaux a ensuite mené à la synthèse des antidépresseurs, des anxiolytiques et de la plupart des médicaments actuellement utilisés pour les problèmes nerveux. Malgré l'énorme impact qu'elle a eu sur nos vies, aucun prix Nobel n'a été décerné pour cette découverte. Une controverse acharnée subsiste toujours sur la question de savoir qui en est réellement l'auteur. L'issue de celle-ci a une importance dans un autre débat relatif à l'effet que ces médicaments produisent réellement [1].

La chlorpromazine a été synthétisée en 1950 dans le but de produire une histamine avec une action centrale sur le système nerveux. Lors de son utilisation en association avec d'autres drogues dans un cocktail anesthésique en 1952, **Henri Laborit**, chirurgien, décrit une transformation surprenante chez les sujets ayant reçu cette médication.

Ceux-ci n'étaient pas sous sédation comme avec les produits anesthésiants, mais semblaient plutôt devenus indifférents à ce qui se passait autour d'eux. Cet effet était visible dans les minutes qui suivaient l'administration et nettement présent même chez des sujets « normaux ».

En 1952, Jean Delay et Pierre Deniker rapportèrent que la chlorpromazine avait un effet bénéfique pour le contrôle des états maniaques et l'agitation psychotique. Aucune hypothèse ne fut formulée à ce moment-là suggérant une quelconque action spécifique de la

chlorpromazine sur la schizophrénie. Au contraire, au milieu des années 1950, elle était présentée comme ayant des effets bénéfiques pour à peu près toutes les pathologies mentales à l'exception de la schizophrénie chronique.

Ce nouveau médicament était aussi utile pour traiter les nausées, les vomissements ou le prurit (de là le nom de spécialité Largactil® : « large action »). La ligne de front entre les deux parties revendiquant cette découverte place Laborit d'un côté et Delay et Deniker de l'autre. Prendre position dans cette controverse va dépendre du fait que vous considériez les antipsychotiques comme ayant un effet général « anti-agitation » chez n'importe quelle personne prenant ce médicament, qu'elle ait ou non un problème psychologique, ou comme ayant d'une certaine façon un effet curatif sur la psychose. Cette deuxième option est à la base de l'hypothèse dopaminergique concernant l'étiologie de la schizophrénie. Ce groupe de médicaments fut appelé par Delay « neuroleptiques », terme qui signifie littéralement « qui calment les nerfs ».

Après quelques années d'utilisation, il est devenu clair que ce nouveau groupe de médicaments produisait des effets indésirables extra pyramidaux, et notamment un syndrome parkinsonien. Lors de l'arrivée de nouveaux composés, on a cru mettre en évidence que seuls ceux qui produisaient des effets extra pyramidaux avaient des effets bénéfiques sur les états psychotiques. En conséquence, durant 30 ans, très peu d'efforts furent investis dans la recherche d'antipsychotiques qui n'auraient pas d'effets extra pyramidaux. Ce fut seulement avec la découverte de la clozapine, médicament quasi dénué de tels effets, que cette conception se mit à changer et que furent développés les antipsychotiques atypiques, comme on les appelle maintenant.

## LES ANTI PSYCHOTIQUES SONT ILS ANTI SCHIZOPHRENIQUES ?

L'argument qui soutient l'hypothèse que les antipsychotiques sont anti schizophréniques provient d'une série d'études qui ont montré que les sujets qui en prenaient avaient moins de chances d'être réadmis après leur sortie de l'hôpital que ceux qui n'en prenaient pas [2]. Ce raisonnement a été renforcé par l'élaboration de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. Celle-ci postule que puisque tous les antipsychotiques bloquent le système



dopaminergique dans le cerveau et ont des effets bénéfiques dans la schizophrénie, cela démontre en retour qu'il y a quelque chose qui dysfonctionne dans le système dopaminergique des cerveaux des personnes atteintes de schizophrénie.

Un grand nombre de recherches d'envergure ont alors été entreprises pour apporter la preuve de cette théorie et développer de nouveaux médicaments actifs sur ce système. Dans ce contexte, les chercheurs avaient incontestablement intérêt à croire que les antipsychotiques étaient anti schizophréniques. Et étant donné cette acceptation générale du fait que des anomalies « bien connues » du système dopaminergique sont en cause dans la schizophrénie, des médicaments agissant sur ce système étaient forcément anti schizophréniques.

Pour ceux qui ont adhéré à l'idée que les antipsychotiques restaurent le dysfonctionnement cérébral central de la schizophrénie, la réponse habituelle face à des patients dont l'état ne s'améliore pas est d'augmenter les doses de médicaments. Le fait pour une personne de ne pas prendre ses médicaments est alors considéré comme une erreur grave. De plus, pour certains cliniciens, prêter attention à ce que ceux qui prennent ces médicaments ont à dire sur les bénéfices qu'ils en tirent est sans intérêt. Après tout, ces médicaments soignent une maladie dont une des manifestations principales serait une supposée absence de jugement.

*Le parti pris dans ce chapitre* est que les antipsychotiques ne sont pas spécifiquement anti schizophréniques. Dans la pratique quotidienne, de nombreux patients agités se verront prescrire un antipsychotique quelle que soit la problématique sous-jacente. Qu'une personne soit atteinte de schizophrénie ou non, il est essentiel de prêter attention à ce qu'elle dit sur le médicament qu'elle prend, sur le fait qu'il lui convienne ou pas.

De nombreuses études prouvent que les patients qui utilisent ces médicaments « intelligemment », c'est-à-dire ceux qui les prennent quand ils se sentent « glisser », et les arrêtent quand ils se sentent à nouveau mieux, ne sont pas plus souvent réadmis à l'hôpital que ceux qui sont sous traitement continu -

[3]. Malheureusement, les antipsychotiques peuvent entraîner de la dépendance et donc des problèmes lors de l'arrêt, même chez des patients qui ne sont pas atteints de pathologies chroniques. Ce phénomène peut compliquer la gestion du traitement et notamment les

interruptions.

Divers arguments plaident en faveur de l'idée que les antipsychotiques calment l'agitation et ne guérissent pas la schizophrénie. Premièrement, si les antipsychotiques aident les patients à sortir de l'hôpital, ils ne soignent manifestement pas cliniquement la schizophrénie.

Deuxièmement, les recherches en imagerie cérébrale n'ont révélé aucune anomalie dans le système dopaminergique du cerveau des patients atteints de schizophrénie [4]. Et

finalement, les personnes qui prennent ces médicaments décrivent des effets anti-agitation plutôt qu'une impression de guérison.

**Qu'en est-il du constat que ces médicaments agissent sur le système dopaminergique ?**

Le fait que ces médicaments soient utiles et qu'ils agissent via le système dopaminergique ne prouve pas que ces deux éléments soient liés. Quel que soit ce qui est défaillant dans la

schizophrénie, le système dopaminergique pourrait ne pas être mis en cause. Une analogie évidente est l'utilisation de l'aspirine dans l'arthrite rhumatoïde. L'aspirine fonctionne via le système des prostaglandines, toutefois le fait que l'aspirine améliore (mais ne guérit pas) les symptômes de l'arthrite rhumatoïde ne permet pas d'affirmer que l'étiologie de cette pathologie repose sur une défaillance du système des prostaglandines.

- Dans le cas des antipsychotiques, se pose la question de savoir ce qu'ils ont comme action qui serait comparable à l'effet anti-inflammatoire de l'aspirine, et une des réponses, comme nous allons le voir plus loin, est qu'ils « tranquilisent ».

## COMMENT FONCTIONNENT LES ANTIPSYCHOTIQUES ?

Pendant les années 1960, il a été démontré que les cellules du cerveau fonctionnent en libérant des neurotransmetteurs. Nous connaissons maintenant plus de 100 neurotransmetteurs différents qui agissent en se liant à des récepteurs protéiniques sur des cellules cibles. La plupart des médicaments qui agissent sur le cerveau le font en se fixant à ces récepteurs soit en bloquant, soit en stimulant l'action des neurotransmetteurs qui s'y lient naturellement.

La plupart des neurotransmetteurs ont au moins six ou sept récepteurs différents auxquels ils peuvent se lier. Habituellement, les médicaments, eux, vont se fixer à un ou deux de ces récepteurs, mais pas à tous, de telle façon que seule une partie des actions d'un

neurotransmetteur sera stimulée ou bloquée. Cependant, ils vont également agir sur des récepteurs appartenant à d'autres systèmes de neurotransmetteurs. Donc, même si les antipsychotiques ont principalement une action sur le système dopaminergique, ils agissent également sur les systèmes de la noradrénaline, de la sérotonine, de l'acétylcholine et d'autres. Ce sont donc des « composés cocktails » plutôt que des « projectiles magiques » (« magic bullets ») qui viseraient une cible précise.

## La dopamine

La dopamine a été découverte par Arvid Carlsson à la fin des années 1950. Il a ensuite été démontré que la maladie de Parkinson est causée par une perte des neurones à dopamine et que cette maladie peut être traitée avec un précurseur de la dopamine, la L-dopa, ou avec des agonistes de la dopamine. Les antipsychotiques se lient tous aux récepteurs à dopamine D2 et les bloquent. Ce sont des antagonistes D2. Que provoque le blocage des récepteurs D2? À très petites doses, cela va réduire les comportements stéréotypés. C'est sur cette base que ces médicaments sont utilisés dans le syndrome de Gilles de la Tourette ou dans la chorée de Huntington pour calmer des symptômes tels que des vocalisations ou des mouvements stéréotypés qui interfèrent avec le débit de parole et le comportement normal. Les individus souffrant d'une psychose manifestent des pensées ou des actions répétitives qui semblent stéréotypées et, en effet, l'agitation peut, jusqu'à un certain point, tous nous faire agir de cette manière.

Bloquer le système dopaminergique provoque également un sentiment d'indifférence, une sensation d'être blindé contre le stress, un sentiment de détachement (« who care feeling » )

dont beaucoup de gens apprécient l'utilité. C'est pour cette raison que les antipsychotiques ont aussi été appelés des « tranquillisants majeurs ». Cependant, la tranquillisation qu'ils procurent n'est pas comparable à la vague de relaxation induite par le lorazépam, le diazépam ou l'alcool.

Subjectivement, l'expérience est de ne pas se sentir agité ou concerné plutôt que de se sentir relaxé. Vu de l'extérieur, cela ressemble davantage à une immobilisation ou à une

absence de réaction qu'à un apaisement ou à une sédation. C'est ce type d'effet chez quelqu'un qui reste par ailleurs éveillé qui a donné le terme « tranquillisant ».

## La sérotonine

En plus de se lier aux récepteurs D2 , à peu près tous les antipsychotiques agissent sur le système sérotoninergique en se fixant, en particulier, aux récepteurs 52 (voir le chapitre 11 ) On sait que le LSD et les autres hallucinogènes agissent via les récepteurs 52 et que la chlorpromazine bloque l'effet du LSD. Mais l'idée qu'il existe un effet « neuroleptique » et l'hypothèse dopaminergique étaient devenues tellement prédominantes que, durant des années, les firmes pharmaceutiques ont essayé de produire des substances qui se fixaient exclusivement aux récepteurs dopaminergiques. Les produits de ce type les plus purs - le sulpiride, le rémoxipride et l'amisulpiride - semblent être de bons antipsychotiques, quoique peu puissants. Malgré leur action sélective sur la dopamine, ces médicaments ont, étonnamment, moins d'effets indésirables extra pyramidaux.

À la fin des années 1980, la clozapine, un médicament introduit pour la première fois en 1958, fut redécouverte. De là provient la prise de conscience du fait qu'un médicament pouvait être antipsychotique sans provoquer de syndrome extra pyramidal et sans se lier fortement aux récepteurs D2 - Alors que le développement du rémoxipride avait eu pour point de départ la tendance à développer des substances avec une spécificité croissante pour un seul récepteur, la clozapine apparaissait comme un retour en arrière ; c'était un produit « impur » qui se liait à de nombreux récepteurs différents. Le fait qu'elle se fixait aux récepteurs 52 était particulièrement frappant. De nombreuses firmes se sont mises à rechercher des substances qui se fixent aux récepteurs D2 et aux récepteurs 52, espérant trouver une nouvelle clozapine. Les antagonistes 52 bloquent l'effet hallucinogène du LSD. Ils peuvent aussi être anxiolytiques et améliorer le sommeil mais, utilisés seuls, ils n'ont pas d'intérêt dans la gestion de la psychose.

Actuellement, il n'est plus si évident que la bonne façon de trouver un antipsychotique plus efficace soit de chercher le bon récepteur auquel il doit se lier. Une autre alternative est de revenir à une ancienne hypothèse concernant la psychose. Cette pathologie pourrait

résulter d'une défaillance d'un filtre qui laisserait la psyché être bombardée par trop de stimulations. D'où l'intérêt des médicaments « impurs » qui agiraient sur davantage de composantes du filtre que les substances plus sélectives.

Nous disposons d'un spectre d'antipsychotiques qui s'étend des médicaments non sélectifs sédatifs, tels que la clozapine, d'un côté, à des agents sélectifs non sédatifs, tels que l'amisulpiride, de l'autre. Une possibilité complémentaire est que certains d'entre nous répondraient mieux aux substances situées à une extrémité du spectre, tandis que d'autres iraient mieux avec celles de l'autre extrémité. En d'autres mots, il n'y aurait pas de médicament meilleur qu'un autre, mais simplement celui qui convient le mieux à une personne en particulier.

### LE « WHO CARES » FEELING OU SENSATION DE DÉTACHEMENT

Durant les années 1950, bien avant que ne prenne forme l'idée que les antipsychotiques seraient anti schizophréniques, il y a eu différentes tentatives de décrire les effets de ces médicaments, l'état d'esprit qu'ils génèrent. En général, la conclusion était qu'ils produisaient une sensation de détachement, un état d'indifférence vis-à-vis de ce qui auparavant était contrariant.

Quand ces médicaments agissent correctement, ceux qui les prennent décrivent aussi des effets bénéfiques sur leur capacité de faire le point, de se concentrer sur leurs affaires.

Les sujets se sentent plus alertes mentalement, n'ont plus le sentiment de vivre dans un rêve éveillé et sont moins distraits par des dialogues internes, des pensées étranges ou

des images intrusives. Les voix, les pensées ou les obsessions sont décrites comme étant toujours présentes, mais à l'arrière-plan. D'une certaine façon, une partie de l'esprit de la

personne serait libérée pour faire de la place à d'autres pensées. Cependant, pendant les 20 dernières années, en raison de la croyance que les antipsychotiques étaient

antischizophréniques, l'intérêt pour ces médicaments s'est concentré presque exclusivement sur le fait qu'ils semblaient permettre aux gens de quitter l'hôpital. Il y a eu en fin de

compte très peu de questionnement sur ces changements qui leur permettent de rentrer chez eux. En conséquence, malgré 60 ans d'utilisation, il reste difficile de qualifier ces

effets

bénéfiques des antipsychotiques. Nous n'avons malheureusement pas pris l'habitude de préciser ce que nous attendons d'un antipsychotique et nous ne demandons pas à nos patients si le traitement agit tel qu'il est supposé le faire ou pas.

Cette façon de travailler n'est sans doute pas la bonne-Réduire la tension psychique va améliorer certaines personnes, mais pas d'autres. Actuellement, quand une personne ne répond pas suffisamment à sa médication, l'attitude courante sera automatiquement d'augmenter la posologie du médicament, alors qu'aucun bénéfice supplémentaire ne peut être attendu si la drogue produisait déjà un effet de soulagement de la tension.

Dans un cas comme celui-là, il serait peut-être plus opportun de faire autre chose, de réfléchir à des interventions psychosociales ou de donner un médicament complémentaire d'une autre classe, par exemple un antidépresseur.

N'importe quel individu prenant un antipsychotique sera affecté par celui-ci, qu'il soit atteint ou non d'une pathologie mentale quelconque. En cela, ces produits s'apparentent à des substances telles que le thé, le café, la nicotine ou l'alcool. C'est à-dire qu'ils agissent en quelques minutes avec un effet durant, en général, de 4 à 6 h, raison pour laquelle ils sont souvent donnés en plusieurs prises quotidiennes.

L'augmentation de la dose d'antipsychotiques donne une plus grande sensation d'indifférence jusqu'à un certain point, de la même manière qu'une plus grande quantité de café produit un effet stimulant plus intense jusqu'à une certaine dose. Au-delà de ce point démarrent les effets extra pyramidaux, et augmenter les doses d'antipsychotiques peut vous faire vous sentir mal, tout comme une trop grande quantité de café. Comme le thé, le café ou l'aspirine, les antipsychotiques ne soignent pas une maladie, mis à part les bouffées délirantes qu'ils font disparaître efficacement. Mais de la même façon que l'aspirine peut se montrer utile dans différentes situations telles que les maux de tête, la fièvre ou l'arthrite, les antipsychotiques, s'ils sont utilisés correctement, peuvent être bénéfiques pour traiter différents problèmes nerveux ou non nerveux tels que les vomissements, le prurit ou la toux.

**LES ANTI PSYCHOTIQUES ET LES SYMPTOMES POSITIFS DE LA SCHIZOPHRÉNIE**

Les antipsychotiques sont la plupart du temps prescrits à des personnes qui ont des hallucinations ou qui ont ce que d'autres considèrent comme des croyances irréalistes (délire).

Ces symptômes sont habituellement appelés les « symptômes positifs » de la schizophrénie, par contraste avec les états de retrait social et d'apathie qui sont appelés « symptômes négatifs ».

Aux yeux d'un observateur extérieur, les voix et les délires paraissent diminuer leur emprise et la personne semble plus à même de les contrôler après plusieurs jours ou semaines sous médication. Cet effet de résolution des symptômes a pu donner l'impression que les antipsychotiques sont anti schizophréniques. Dans la majorité des cas, cependant, si on interroge les patients avec attention, on s'aperçoit que les hallucinations et les délires n'ont pas entièrement disparu. Sous antipsychotiques, les voix et les idées étranges sont toujours présentes, mais les patients s'en inquiètent moins. Quand il est question de contrôler les hallucinations auditives et le délire, un certain nombre de points devraient venir à l'esprit. Tout d'abord, ceux que l'on appelle les gens normaux entendent des voix et ont parfois des croyances fort étranges. Le fait que les voix doivent disparaître et que les

croyances bizarres doivent être corrigées est loin d'être une évidence. Ce qui importe, c'est de savoir à quel point la personne souffre de ces phénomènes et à partir de quand ils sont envahissants pour la vie de l'entourage. Certaines personnes isolées, par exemple, peuvent être rassurées par les échanges qu'elles ont avec leurs voix.

Par ailleurs, il existe maintenant une variété d'interventions psychosociales qui permettent de contrôler ce type de symptômes [5,6]. Ces techniques sont, en général, considérées

comme un adjuvant mais pas comme une alternative aux traitements médicamenteux. Il existe une

catégorie de patients dont les voix ne seront pas atténuées malgré un traitement médicamenteux impressionnant. Ce sont celles dont les voix trouvent leur origine dans un antécédent d'abus et de traumatismes - Dans ce type de cas s'abstenir de toute médication est essentiel -

## LES ANTI PSYCHOTIQUES ET LES SYMPTOMES NEGATIFS DE LA SCHIZOPHRÉNIE

L'argument de vente utilisé pour les antipsychotiques de seconde génération est qu'ils seraient plus actifs sur les symptômes négatifs de la schizophrénie que ceux de la première génération. Ces symptômes négatifs sont l'apathie, le retrait social, la pauvreté des idées et du discours ainsi que le manque d'initiative.

Mais en réalité, il n'y a jamais eu dans le profil des récepteurs visés par ces médicaments de seconde génération quoi que ce soit pour soutenir de telles affirmations. Ces nouvelles substances ont, du point de vue de leurs récepteurs, un profil très proche de la chlorpromazine et, historiquement, celle-ci a été clairement décrite comme pouvant sortir les gens de leur état psychotique et améliorer leurs symptômes négatifs. Cela leur permettait de parler comme ils n'avaient pas pu le faire auparavant et d'être plus actifs. Les premiers résultats obtenus à partir de recherches effectuées avec la chlorpromazine suggéraient qu'elle était même plus efficace sur ces aspects-là que sur les symptômes positifs de la psychose. Il est maintenant démontré, suite à des essais cliniques plus récents, que les anciens médicaments sont aussi performants que les nouveaux en termes d'amélioration de l'état du patient et ont un meilleur profil d'effets indésirables [7,8].

Malgré cela, l'expérience communément rapportée par les travailleurs en santé mentale et par les patients, lors du changement de médication des anciens vers les nouveaux antipsychotiques à la fin des années 1990, était que ces derniers amélioraient leur qualité de vie, les « remotivaient » et engendraient une meilleure observance par rapport aux anciennes substances. Comment expliquer cette antinomie entre les résultats des essais cliniques et les constatations cliniques ? La réponse à cette question repose certainement sur le fait que, cliniquement, les patients sont passés, durant les années 1990, des anciens médicaments pris à doses toxiques à de nouvelles substances prescrites cette fois à des doses appropriées. Les améliorations sont bien réelles, mais n'ont rien à voir avec le fait que les nouveaux médicaments seraient meilleurs que les anciens.

Les anciennes substances à doses plus faibles auraient apporté des bénéfices similaires.

L'autre constat que nous pouvons en tirer est que ce type de médicaments à trop fortes



doses peut en grande partie être responsable des tableaux négatifs de la schizophrénie comprenant de la démotivation, de l'agitation et du syndrome de sevrage (voir le chapitre 3).

## LA CLOZAPINE ET LES ANTI PSYCHOTIQUES DE SECONDE GÉNÉRATION

La clozapine fut introduite sur le marché aux États-Unis et en Grande-Bretagne à la fin des années 1980 avec la prétention de représenter une avancée majeure dans le domaine de la schizophrénie. Son coût, à ce moment-là, était 20 à 40 fois plus élevé que celui des anciens antipsychotiques.

La clozapine n'était cependant pas une nouvelle substance [1]. Les essais cliniques réalisés en Europe durant les années 1960 et plus tard en Chine avaient déjà montré qu'elle était au moins aussi efficace mais ne présentait pas de meilleurs résultats que les anciens antipsychotiques. Lors des premières utilisations de la clozapine, un certain nombre de problèmes se posèrent, dont le risque plus fréquent d'hyperthermie maligne fatale (ou syndrome neuroleptique malin). La clozapine fut également responsable de troubles métaboliques, notamment de diabète et de problèmes cardiaques. Ces problèmes ont amené certains des médecins réalisant les premiers essais cliniques à recommander qu'elle soit abandonnée. Finalement, l'apparition de cas d'agranulocytose - une perte de globules blancs pouvant être fatale - amena son retrait du marché.

La clozapine se différenciait des autres antipsychotiques de deux manières frappantes :

La Première est qu'elle ne provoquait pas les habituels problèmes extra pyramidaux, raison pour laquelle elle fut qualifiée de neuroleptique ou d'antipsychotique « atypique ». La seconde est qu'elle ne causait pas de dyskinésies tardives et pouvait même au contraire les améliorer, ce qui lui valut un regain d'intérêt. En effet, du milieu des années 1970 au début des années 1990, les dyskinésies tardives étaient le problème majeur lié à l'utilisation des antipsychotiques (voir le chapitre 3).

Néanmoins, la clozapine ne fut réintroduite que pour le traitement des psychoses résistantes, pas pour celui des dyskinésies tardives. La clozapine, en effet, revint sur le devant de la scène suite à des essais cliniques démontrant qu'à peu près 30 % des personnes qui ne répondaient pas aux anciens antipsychotiques connaissaient une certaine amélioration sous clozapine. Une des hypothèses est que la clozapine agit plus puissamment sur certains

autres systèmes cérébraux que les antipsychotiques traditionnels en produisant un « filtrage » plus efficace ou en ajoutant un effet antidépresseur.

Une autre explication de ce bénéfice pourrait être que la clozapine se lie moins efficacement aux récepteurs à dopamine que les autres antipsychotiques et, dès lors, serait moins susceptible de produire un effet d'« intoxication » via les récepteurs D2. *Notons que dans les essais cliniques qui ont mené à sa réintroduction, la clozapine était comparée à des doses toxiques d'anciens antipsychotiques.* Si la mauvaise réponse de certaines personnes aux antipsychotiques conventionnels pouvait être attribuée au développement d'effets indésirables tels que l'akathisie (voir le chapitre 3), on pouvait alors s'attendre à ce que ces patients plus sensibles soient améliorés une fois que l'« empoisonnement » cessait.

Quoi qu'il en soit, la clozapine aide clairement certaines personnes, là où d'autres antipsychotiques échouent. *Malgré cela, il n'est pas surprenant, étant donné le climat ambiant, que ni les patients, ni les cliniciens ne soient capables d'expliquer clairement ce que fait la clozapine exactement pour que cela aille mieux.*

Suite à la réapparition de la clozapine, une seconde génération d'antipsychotiques a été mise sur le marché. **Tous ont été commercialisés avec le qualificatif « atypique »**, ce qui suppose qu'ils auraient les mêmes avantages que la clozapine, sans les risques. Ce sont la rispéridone, la palipéridone, l'amisulpiride, la zotépine, la ziprasidone, l'aripiprazole et l'olanzapine. *Ces médicaments sont en fait des antipsychotiques typiques dans le sens qu'ils produisent des effets extrapyramidaux dose-dépendants.* Le \_terme « atypique » est en réalité un qualificatif à usage commercial qui n'a aucun fondement clinique ou scientifique.

Parmi ces médicaments, **l'olanzapine comme la clozapine sont responsables d'une prise de poids plus importante que les autres antipsychotiques.** Tous les antipsychotiques « typiques » et « atypiques » sont responsables d'effets indésirables métaboliques (augmentation des lipides sanguins et de la glycémie, d'où risque de diabète), *mais l'utilisation des nouveaux médicaments comporte des risques plus importants de complications cardiaques et métaboliques.* La réputation de la clozapine pourrait en fait être due à un accident historique. Imaginons que l'halopéridol ait été retiré de la pharmacopée suite à différents problèmes, laissant la clozapine et les substances similaires dominer le marché : la réintroduction de l'halopéridol, quelques années plus tard, aurait pu être à

L'origine d'histoires de guérisons miraculeuses à des doses extraordinairement faibles chez des patients résistants aux antipsychotiques de type clozapine.

Ce scénario illustre, comme nous l'avons vu plus haut, le fait que les antipsychotiques disponibles font partie d'un spectre qui comprend d'un côté la perphénazine, le flupentixol et la rispéridone avec des effets neuroleptiques typiques et de l'autre côté la clozapine, la chlorpromazine ou la quétiapine avec des effets antipsychotiques beaucoup plus sédatifs. Certains patients réagiraient mieux à des substances situées d'un côté du spectre et d'autres à ceux de l'autre extrémité. Quoi qu'il en soit, il n'y a pas de quoi être satisfait lorsque l'on constate que, *durant ces dernières décennies, l'espérance de vie d'un patient atteint de schizophrénie a continué à chuter par rapport au reste de la population malgré tous les progrès que nous déclarons accomplir.*

## De la biomythologie

Un des avantages conférés aux traitements médicamenteux en comparaison avec les autres types d'intervention est qu'ils peuvent invoquer des mécanismes d'action biologique et, de cette façon, créer une illusion scientifique.

Dans le cas des antipsychotiques, le terme « atypique » a constitué un effet de mode durant les années 1990. Actuellement, l'illusion prévalente concerne un effet de stabilisation supposé du système dopaminergique par l'aripiprazole qui est basé sur son profil particulier d'agoniste dopaminergique partiel - . Ce qui signifierait qu'il pourrait avoir un effet plus « doux » que les autres agents. Il existe, en effet, des agonistes partiels, et l'aripiprazole peut prétendre en faire partie, mais ces médicaments provoquent une akathisie plus prononcée et plus dangereuse que la plupart des autres antipsychotiques et *semblent tout aussi dangereux, si ce n'est plus, que les autres substances quand ils sont donnés à des sujets âgés. Les professionnels de la santé mentale et les patients devraient observer plus attentivement les conséquences effectives du médicament sur le psychisme, plutôt que de se fier à ce qu'on leur raconte sur l'effet supposé.*

Un autre élément du discours de la biomythologie actuelle est que les antipsychotiques seraient neuro protecteurs et que le traitement devrait être instauré aussi tôt que possible

pour minimiser les effets neurotoxiques de la psychose.

Mais, bien au contraire les antipsychotiques peuvent endommager le cerveau , comme "le prouve l'apparition des dyskinésies tardives - *D'autres effets délétères , peut être plus graves encore , ainsi qu'une diminution de l'espérance de vie (voir le chapitre 3) leur sont imputés. Ils doivent donc être utilisés avec la plus grande précaution.* Le patient et l'entourage (quand c'est possible et souhaitable) devraient être impliqués dans les soins pour pouvoir intervenir sur ce qui est en train de se passer.

## LA POSOLOGIE DES ANTIPSYCHOTIQUES

À partir des années 1960 jusqu'au milieu des années 1990, les antipsychotiques étaient prescrits à des doses toujours plus importantes, jusqu'à des traitement par méga doses. Il y a trois explications à cela. **L'une était la prédominance de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, la seconde, le besoin croissant de sédation et la troisième, leur utilisation comme moyen de contrôle du comportement.** Premièrement, puisqu'il était supposé que le système dopaminergique était défaillant dans la schizophrénie et que les antipsychotiques agissaient sur ce système, si les patients ne s'amélioraient pas, l'explication envisagée était que le médicament n'atteignait pas le cerveau. Les cliniciens tentaient alors logiquement de contrecarrer ce problème en augmentant les doses.

Deuxièmement, jusqu'en 1952, la seule façon d'aider les patients très perturbés qui devaient être « contrôlés » pour leur propre sécurité était l'isolement, la contention physique ou la sédation. Les médicaments les plus souvent utilisés pour la sédation étaient les barbituriques. Un des désavantages de ceux-ci était qu'ils endormaient les patients et qu'il n'y avait dès lors plus moyen de parler avec eux. *De plus, l'overdose de barbituriques peut être mortelle.* Dans ce contexte, les antipsychotiques furent accueillis comme une avancée majeure puisqu'ils calment l'agitation sans induire le sommeil. Avec l'arrivée des antipsychotiques, les barbituriques cessèrent d'être utilisés. Mais le besoin de sédation était toujours présent et les antipsychotiques furent de plus en plus souvent utilisés à cette fin. **Toutefois, ces substances ne sont pas de bons sédatifs et doivent dans ce cadre être prescrites à des doses élevées.** Une grande partie des problèmes causés par les

antipsychotiques est due à ce type d'usage. Dans les années 1990, on se rendit compte que les injections intramusculaires administrées dans l'urgence pour calmer les patients difficiles pouvaient être fatales. La plupart des services d'urgences ont alors développé d'autres protocoles pour la gestion des sédations rapides [9]. L'utilisation des benzodiazépines et en particulier du lorazépam est devenue un traitement de première intention dans de telles circonstances. Les antipsychotiques atypiques sédatifs ne conviennent pas dans de tels cas en raison de leurs effets sur le système cardiovasculaire.

Troisièmement, même si ce ne sont pas de bons sédatifs, les antipsychotiques à hautes doses permettent un contrôle du comportement et ce en immobilisant littéralement la personne. Dans des situations difficiles, ils sont souvent utilisés pour neutraliser quelqu'un qui poserait un risque pour lui-même ou pour les autres. Cette façon de faire est défendable en cas d'urgence. Cependant, de telles urgences semblent se produire plus souvent avec certaines équipes de soins plutôt que d'autres et, dans ce cas, cette question prend une dimension politique. Sans ce recours à des antipsychotiques à hautes doses, il est fort probable que les unités avec une forte densité de patients et un personnel soignant restreint pourraient devenir ingérables. Dans de telles situations, l'utilisation de doses immobilisantes d'antipsychotiques pour des patients en phase aiguë s'apparente à l'emploi d'une camisole chimique. Certains patients ressentiront que ces médicaments sont utilisés pour les « contrôler » plutôt que pour les aider, ce qui posera ensuite des problèmes d'observance.

Pour toutes les raisons qui viennent d'être évoquées, la posologie des antipsychotiques durant les années 1970, 1980 et 1990 a atteint des niveaux toxiques. Une narcose par halopéridol, c'est-à-dire l'injection de 10 mg par heure d'halopéridol en intraveineuse (ce qui équivaut à une dose d'olanzapine parentérale de 30 mg par heure), était un acte banal, comme l'était l'injection de 2000 mg par jour de flupentixol chez des jeunes filles de 18 ans (l'équivalent de 2000 mg de rispéridone par jour). Il était routinier, durant cette période, de démarrer chez tous les nouveaux patients même les femmes âgées, par une posologie d'halopéridol de 10 mg, 4 fois par jour, bien que cela aille totalement à l'encontre des observations disponibles depuis le début de leur utilisation, qui démontraient que ces traitements donnaient des résultats optimaux à des doses beaucoup plus

faibles [10-12].

## LA POSOLOGIE DES ANIPSYCHOTIQUE DE PREMIERE GENERATION

La chlorpromazine était au départ prescrite à des doses variant entre 200 et 400 mg par jour et l'halopéridol entre 1 et 7 mg par jour. Des problèmes extra pyramidaux apparaissaient, en général, à partir de 500 mg de chlorpromazine. Jusqu'en 1990, cependant, la chlorpromazine était régulièrement administrée à des doses allant jusqu'à 5 g par jour, avec des doses d'halopéridol de 100 à 200 mg par jour. Les essais cliniques montrent clairement qu'au-delà de 500 mg de chlorpromazine ou de 10 mg d'halopéridol par jour, aucun bénéfice supplémentaire pour les patients ne peut être attendu [10,13~15].

Puisque l'accompagnement dans la durée et les interventions psychosociales sont primordiales, se limiter à des doses plus faibles donnera de meilleurs résultats avec un moindre coût en termes d'effets indésirables. *Les doses plus fortes ont un effet contre-productif, puisqu'elles aggravent le tableau clinique en causant de la démotivation et de la dysphorie.* Certaines personnes supporteront bien ces doses élevées sans éprouver de problèmes significatifs. De tels dosages se justifient si le patient y trouve un net avantage ou s'il a besoin d'être contrôlé pour être protégé de ses propres agissements, dans le cas d'une agitation maniaque par exemple. Dans ce cas des précautions particulières devront être prises avec des patients qui auraient été victimes d'abus et qui seraient prêts à faire n'importe quoi pour être débarrassés d'hallucinations auditives intrusives.

Si 300 à 400 mg de chlorpromazine, 5 à 10 mg d'halopéridol ou 16 à 24 mg de perphénazine par jour ne suffisent pas, il faudrait soit proposer une intervention de type non médicamenteux, soit passer d'un antipsychotique sédatif à un neuroleptique plus incisif ou vice-versa, soit encore proposer la prise d'un médicament d'une autre classe.

L'efficacité des benzodiazépines, par exemple, est attestée [16] et c'est le traitement de premier choix chez les patients qui présentent des aspects catatoniques, que ce soit dans le cadre d'un état psychotique ou d'un trouble de l'humeur [17]. Le point central est de demander à la personne si la médication lui fait du bien ou pas, ou si le fait qu'on ait modifié son traitement lui apporte un avantage et si oui, pourquoi?

## LA POSOLOGIE DES ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GÉNÉRATION

Les antipsychotiques de seconde génération ont connu leur heure de gloire quand la mode des méga doses d'antipsychotiques est passée. Ils ont d'emblée été prescrits à des doses plus faibles : 1 à 6 mg de rispéridone, 10 à 20 mg d'olanzapine et 400 à 600 mg de clozapine ou de quétiapine. Cette posologie repose le problème des preuves d'efficacité optimale issues des essais cliniques. Curieusement, les équipes médicales et infirmières se satisfont actuellement de l'effet d'une prescription de 2 à 4 mg de rispéridone par jour alors que les mêmes intervenants pouvaient éprouver de grandes difficultés avec l'utilisation de 2 à 4 mg d'halopéridol par jour, même si tous les résultats des essais cliniques et les données biochimiques concernant la fixation aux récepteurs suggèrent que ces doses sont équivalentes.

Bien que cette diminution des doses ait été plutôt bien accueillie ces dernières années, *la compulsion allopathique (la « mission de guérir »)* qui a conduit à prescrire ces méga doses d'antipsychotiques de première génération n'a pas disparu. Elle prend une autre forme, aujourd'hui, et se retrouve dans la tendance à composer des cocktails de médicaments. Face à un patient qui ne répond pas à un médicament, l'équipe de soin veut « faire quelque chose ». Plutôt que d'augmenter la dose de la substance de départ comme auparavant, les cliniciens associent désormais d'autres médicaments, le plus souvent un stabilisateur de l'humeur d'un type ou de l'autre.

### L'EQUIVALENCE DES DOSES

La dose d'antipsychotique nécessaire dépend généralement de sa capacité à se fixer aux récepteurs D2. Plus la fixation est importante, plus la dose cliniquement utile est faible. Dès lors, 1 à 2 mg d'halopéridol équivaldrait à 100 mg de chlorpromazine. Mais ces médicaments ayant divers effets, l'équivalence reste une question incertaine [18]. L'encadré donne une approximation des équivalences entre les antipsychotiques les plus souvent prescrits.

## **Encadré 2.1** Équivalence de doses des médicaments antipsychotiques

Chlorpromazine 100 mg = halopéridol 1–2 mg

= flupentixol 1–2 mg

= perphénazine 4–8 mg

= amisulpiride 200 mg

= quétiapine 200 mg

= olanzapine 5 mg

= clozapine 200 mg

### LA THÉRAPIE FLEXIBLE

Le traitement par antipsychotique doit avoir pour objectif de produire chez la personne concernée un effet qu'elle estime utile. La thérapie devrait aussi se soucier d'aider le patient à identifier les signes de tension psychique ou les éventuels déclencheurs d'une aggravation de trouble schizophrénique, maniaque ou psychotique. L'usage optimal des antipsychotiques pourrait être de les prendre « intelligemment », juste pour permettre de faire face à un moment difficile. Une « automédication intelligente » pourrait être de diminuer les doses et même d'interrompre le traitement au moment où la tension psychique est moindre ou quand la pathologie est devenue plus supportable. Dans les états psychotiques aigus et transitoires qui se résolvent complètement, le traitement peut être stoppé entre deux épisodes. *L'objectif de la prescription devrait être de produire un effet « antipsychotique » à la dose la plus faible possible, celle qui ne produit pas d'effets indésirables et qui dès lors ne requiert pas la prescription supplémentaire d'un correcteur.* Prendre en compte les différents effets indésirables de chaque médicament ainsi que les différences physiologiques interindividuelles permet de comprendre que certaines personnes ressentiront, avec des substances particulières telles que la perphénazine ou la



rispéridone, une sensation de sécurité ou d'indifférence vis-à-vis de la pression extérieure, tandis que d'autres subiront un inconfort avec ces mêmes médicaments, aux mêmes doses. Celles qui n'apprécient pas l'effet d'un antipsychotique peuvent trouver celui d'un autre parfaitement acceptable.

*Le patient pourra souvent dire dès le premier jour si un antipsychotique particulier lui convient ou pas, parfois même après la première dose. D'après les observations faites actuellement, on peut prédire que ceux qui, dès le début, se sentent bien avec leur médication ressentiront une amélioration, alors que ceux qui n'en apprécient pas les effets iront de moins en moins bien [19]. Ceci devrait nous inciter à instaurer un traitement d'épreuve pour trouver le bon produit à la bonne dose et à ne pas hésiter à changer d'antipsychotique jusqu'à ce que chaque personne reçoive celui qui lui convient. Mais ceci est loin d'être une pratique courante.*

Quels que soient leurs effets indésirables, les antipsychotiques ne doivent pas aggraver l'état du patient. Si tel est le cas, c'est soit que la dose est trop forte, soit que le médicament choisi n'est pas le bon. Bien souvent, les patients qui se retrouvent dans cette situation n'attribuent pas cette dégradation à leur médication : « Mon médecin ne pourrait pas m'avoir prescrit quelque chose qui me fait aller plus mal. » Dans le cas des antipsychotiques, une confusion est toujours possible entre l'impatience pathologique liée à l'aggravation de la maladie et celle qui est causée par le médicament. C'est pareil avec la démotivation qui peut être causée par la maladie, le médicament ou la vie en elle-même, et avec l'agitation qui peut survenir suite aux expériences provoquées par la maladie ou en réaction à l'effet de camisole chimique du médicament. Quel que soit le dispositif thérapeutique, on aura plus souvent tendance à blâmer la maladie plutôt que le médicament.

*Si le comportement empire, si l'agitation augmente, les médecins et les infirmières insistent presque toujours pour que l'on augmente les doses ou qu'on associe une autre substance sous prétexte que le patient serait devenu plus « psychotique ». À l'inverse, l'approche décrite ici devrait encourager les individus à se faire confiance et à s'exprimer ouvertement.*

Idéalement (et donc très rarement), si le problème a de fortes chances d'être induit par le traitement, le fait que le patient soit mis dans des conditions où il peut l'exprimer devrait entraîner une réduction de la dose, un changement ou un arrêt de traitement (voir le

chapitre 25).

## COMBIEN DE TEMPS LE TRAITEMENT DOIT-IL ÊTRE MAINTENU ?

Il était fréquent, par le passé, qu'un traitement antipsychotique soit prescrit puis maintenu pour le restant de la vie. Mais si on adopte le modèle que je viens de décrire, il n'y a pas de raison de pratiquer de la sorte. *Le seul cas de figure dans lequel un traitement d'une durée indéfinie se justifie est qu'un individu en particulier trouve ce traitement adéquat et souhaite le maintenir, mais certainement pas qu'une équipe de santé mentale insiste pour qu'il le poursuive.*

Les patients atteints d'états délirants aigus et passagers ou de psychoses atypiques ne devraient pas être sous médication continue. Ceci concerne à peu près 20 % des admissions à l'hôpital pour état psychotique. Même si cet état peut se reproduire dans le futur, l'épisode actuel va probablement se résorber complètement dans une période de temps variant de quelques jours à 6 mois. Le fait de prendre des antipsychotiques plus longtemps que nécessaire risque d'induire une dépendance qui compliquera fortement ou rendra impossible l'interruption du traitement. Et comment pouvons-nous savoir si le problème est résolu ? La façon la plus simple de répondre à cette question est de poser la question directement à la personne concernée. Chez les individus souffrant de psychoses chroniques, les voix et les idées délirantes seront toujours là, à l'arrière-plan, alors que dans les psychoses aiguës et transitoires, ces symptômes auront complètement disparu. La dépendance et le syndrome de sevrage avec les antipsychotiques ont été clairement reconnus dans les années 1960, mais pendant les 30 années qui ont suivi, cette possibilité n'était plus prise en compte. La situation, telle qu'on la perçoit actuellement, est qu'un tiers de ceux qui sont sous antipsychotiques vont se sentir extrêmement mal s'ils essaient d'arrêter, et ce même après seulement quelques mois de traitement à des doses aussi faibles que 1 mg de rispéridone ou 2,5 mg d'olanzapine par jour [20]. Les symptômes habituels sont, entre autres, des troubles moteurs, des nausées, une plus grande sensibilité au stress, des douleurs et des problèmes de régulation thermique. Ils se présentent plus fréquemment et avec une plus grande intensité chez les femmes que chez les hommes (voir le chapitre 23 ).

Les risques de sevrage et de rechute sont plus importants chez ceux qui arrêtent le

traitement brutalement et probablement chez ceux qui prennent de fortes doses. L'arrêt du traitement devrait dès lors se faire par une diminution progressive des doses. Les décisions d'arrêt de traitement devraient se faire en prenant en compte la nature des problèmes qui pourraient survenir en cas de rechute et le niveau d'hostilité de l'environnement auquel la personne sera confrontée une fois débarrassée du bouclier que lui procure la médication [21].

Durant les 20 dernières années, les cas de rechute rapide à l'arrêt du traitement ont été utilisés comme une preuve que les antipsychotiques sont anti schizophréniques. L'équipe de soins induit souvent les patients et leur entourage en erreur en affirmant que ces problèmes ne peuvent pas être provoqués par un sevrage du traitement puisque les antipsychotiques sont encore largement considérés comme n'entraînant pas de dépendance.

La forme dépôt est une injection intramusculaire, qui diffuse dans le corps pendant 2 à 4 semaines - Les préparations d'anti psychotiques dépôts sont reprises dans le tableau 2.2

Tableau 2.2 Les anti psychotiques dépôts

DCI	NOM DE SPECIALITE		
	FRANCE	BELGIQUE/SUISSE	CANADA / USA
Flupentixol	Fluanxol LP	Fluanxol Decanoas / Fluanxol Dépôt	Fluanxol Dépôt/ -
Perphenazine	Trilifan retard		Levazine / - Peram / Trilafon
Fluphenazine	Modecate	- / Dapotum D	Modecate /Modecate
Halopéridol	Haldol Decanoas	Haldol Decanoas / Haldol Decanoas	Halopéridol LA / Haldol
Pipotiazine	Piportil L4	- / -	Piportil L4 / -

Zuclopenthixol	Clopixol action prolongée et clopixol action semi prolongée	Clopixol dépôt / Clopixol dépôt Clopixol acutard et / Clopixol acutard	Clopixol acuphase / -
Bromperidol		Impromen Decanoas	
Risperidone	Risperdal cansta	Risperdal cansta / Risperdal cansta	Risperdal cansta / Risperdal cansta
<b>DCI</b> = denomination commune internationale			

Pour certains, ce type de traitement offre un intérêt pratique. Il confère une protection de longue durée et permet de ne pas devoir penser à prendre des comprimés quotidiennement. Cependant, ces formes « dépôts » ont d'autres implications. **En effet, un grand nombre de personnes ne prennent pas les antipsychotiques qui leur sont prescrits**, ce qui a justifié l'introduction de formes « dépôts ». *Or la principale condition pour obtenir l'adhésion à un traitement est, et doit rester, la qualité de la relation entre le patient et ses soignants plutôt que la contrainte* [22]. Les effets parfois désagréables de ces traitements en continu et non maîtrisables par le patient pourraient expliquer là aussi une absence d'observance thérapeutique. Ce problème se posera davantage dans les dispositifs cliniques où on a pris l'habitude de prescrire des traitements à des dosages trop élevés, durant de trop longues périodes. *Plutôt que de remettre en question le choix du médicament ou la stratégie générale du traitement, le personnel des services de santé mentale a tendance à poser le problème sous l'angle d'une irresponsabilité ou d'un manque de conscience morbide chez les patients.* Les patients avec un diagnostic de schizophrénie ou de psychose maniaco dépressive se voient très souvent prescrire ces injections de forme dépôt pendant des années. **Les services chargés du suivi des patients en ambulatoire se limitent parfois à ce type de traitement pour contrôler les individus dans la communauté.** Mais si la dose n'est pas la bonne, le patient va rester immobilisé dans son appartement, incapable de sortir et de mener une vie sociale. Ceux qui voient cela d'un bon œil et considèrent que c'est un aspect pratique de cette forme de traitement **passent tout à fait à côté de ce qui devrait être** le but du traitement : accompagner la resocialisation et la thérapie flexible gérée par le

patient.

Pour terminer, un des aspects imprévus de la prescription de forme « dépôt » est qu'ils n'entraînent pas forcément l'arrêt des formes orales. **De nombreux patients reçoivent les deux formes en même temps.** Il n'y a aucune justification à ce type de prescription. *Elle repose davantage sur la névrose des prescripteurs que sur quoi que ce soit d'autre.*

La plupart des formes dépôts font partie des neuroleptiques de première génération. La rispéridone est la seule forme dépôt de la seconde génération. La technologie qui permet de préparer la rispéridone sous cette forme a comme inconvénient que les effets bénéfiques n'apparaissent qu'après 2 semaines au minimum et que si quelque chose ne va pas, le médicament reste dans le corps pour plusieurs semaines. **Après ce qui vient d'être dit, on peut conclure que la forme dépôt de la rispéridone offre un profil contenant plus de risques que d'avantages.** On peut s'inquiéter du fait que d'autres firmes soient en train de travailler sur des projets d'implants chirurgicaux qui pourraient délivrer jusqu'à 1 année de traitement en une seule intervention.

## LES ANTIÉMÉTIQUES

De nombreuses personnes qui n'ont jamais souffert de problèmes psychologiques et encore moins de psychose **prennent des antipsychotiques sans le savoir** lorsqu'elles reçoivent du métoclopramide, de la prochlorpérazine ou de la prométhazine **pour contrôler leur « mal du voyage » ou pour stopper des vomissements.** Ces médicaments se fixent tous aux récepteurs dopaminergiques du cerveau. Ils pourraient être utilisés comme antipsychotiques bien qu'aux doses prescrites pour soulager les nausées, il y aura peu d'effets visibles en dehors de l'effet antiémétique. Cependant, même à cette dose, des effets indésirables extra pyramidaux peuvent survenir.

Inversement la chlorpromazine, le sulpiride et l'halopéridol peuvent calmer des nausées.

## LES ANTIPSYCHOTIQUES ET LA PSYCHOTHÉRAPIE

Les traitements médicamenteux et les psychothérapies ont tendance à être opposés les uns aux autres alors qu'ils sont complémentaires. Ceux qui prescrivent des médicaments sont considérés comme des gens qui pensent que la maladie a une cause biologique et que parler

aux patients ne présente pas d'intérêt. De leur côté, ceux qui pratiquent la psychothérapie perçoivent les médicaments au mieux comme un mal nécessaire. En fait, dès les années 1960, des recherches ont montré les effets bénéfiques des thérapies de groupe dans lesquelles les patients s'aident les uns les autres à exprimer les difficultés qu'ils rencontrent avec leur traitement médicamenteux notamment. Jusqu'à la fin de cette décennie, la perception dominante était que les médicaments, plutôt que de soigner les gens, leur donnaient accès à d'autres formes de thérapies pouvant leur procurer des bénéfices supplémentaires. Mettre en opposition les approches pharmacothérapeutiques et psychothérapeutiques pose différents problèmes. D'un côté, quiconque voudrait traiter la psychose par des approches uniquement non médicamenteuses va tôt ou tard devoir passer la main. De l'autre côté, des doses intensives d'antipsychotiques vont induire chez le patient une démotivation et une agitation qui rendront impossible toute approche de type psychosocial.

En conclusion, de faibles doses de médicaments vont, quand c'est nécessaire, favoriser les possibilités de psychothérapie chez un patient.

Le fait qu'une personne comprenne que certaines de ses difficultés proviennent du médicament qu'elle prend et pas de forces extérieures invisibles et inquiétantes peut favoriser la remise en question d'autres représentations [23].

## LES PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES OU TOXIQUES

### L'Alcool

Certaines données montrent que la consommation d'alcool peut favoriser l'émergence d'une akathisie ou d'une dystonie induites par les antipsychotiques (voir le chapitre 3). Ceci est probablement incorrect. L'alcool peut même réduire la nervosité et l'impatience pathologique causées par certains antipsychotiques. Cependant, les antipsychotiques sédatifs combinés avec l'alcool sont responsables d'une sédation plus importante. Les antipsychotiques et l'alcool augmentent tous deux le risque de diabète. Leur association sera responsable d'une augmentation des complications liées à cette pathologie.

### Le lithium

L'association du lithium et des antipsychotiques est largement utilisée et semble ne pas poser de problème, bien qu'il puisse y avoir une légère augmentation du risque de syndrome neuroleptique malin ou d'encéphalopathie induite par le lithium (voir le chapitre 7).

### **Les barbituriques et les benzodiazépines**

Toutes les substances sédatives interagissent avec les antipsychotiques sédatifs tels que la chlorpromazine et la quétiapine et induisent une sédation excessive. Ce type d'interaction est beaucoup moins marqué avec les antipsychotiques non sédatifs.

### **Les analgésiques et les contraceptifs oraux**

Les antipsychotiques sédatifs peuvent aussi potentialiser les effets sédatifs des analgésiques à action centrale tels que la péthidine, la codéine ou la morphine. Plus important, de nombreux analgésiques, surtout opioïdes, peuvent induire des effets extra pyramidaux puisque les antipsychotiques tels que l'halopéridol sont au départ des dérivés de la péthidine. Comme avec les analgésiques, les contraceptifs oraux peuvent produire un certain nombre d'effets extra pyramidaux et l'association de contraceptifs et d'antipsychotiques peut augmenter la fréquence de ce type de problèmes.

### **Les antidépresseurs et les antihistaminiques**

L'administration concomitante d'un anti psychotique et d'un anti dépresseur peut augmenter la concentration plasmàtique des deux substances - Elle favorise aussi la prise de poids  
L'association d'un antidépresseur du groupe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ( ISRS) et d'anti psychotiques augmente le risque d'effets indésirables extra pyramidaux - De nombreux antipsychotiques et antidépresseurs sont des dérivés d'antihistaminiques et un certain nombre d'antihistaminiques ont des propriétés communes aux antipsychotiques et aux antidépresseurs.L'association de ces médicaments, apparemment de groupes différents, peut être responsable d'une augmentation inattendue des effets indésirables.

## **LES SITUATIONS PARTICULIÈRES**

### **La grossesse**

Les effets des antipsychotiques sur le fœtus sont mal connus. En général, les anciens

composés tels que l'halopéridol ou la pérphénazine ne semblent pas présenter de danger manifeste. Pour les composés plus récents, il n'y a pas d'information disponible en dehors des études sur les animaux, qui montrent qu'il existe certains risques. **Étant donné que ces nouveaux produits peuvent causer du diabète, augmenter le taux de lipides sanguin et engendrer une variété de troubles métaboliques, il serait conseillé de s'abstenir de les prescrire jusqu'à ce que leur innocuité soit démontrée.**

## L'allaitement

Tous les antipsychotiques en dehors de la clozapine et de la quétiapine augmentent la quantité de lait, ce qui peut provoquer une tension mammaire désagréable. Ils se retrouvent également dans le lait à des concentrations plus faibles que dans le plasma de la mère, mais suffisantes pour causer potentiellement des effets indésirables chez le nouveau-né. Il est, dès lors, déconseillé d'allaiter lorsqu'on prend ces médicaments.

## La conduite d'un véhicule

Voir les chapitres sur les effets secondaires des antidépresseurs (chapitre 5) et des benzodiazépines (chapitre 10 )

## Autres

La plus grande vigilance doit être recommandée en cas de troubles prostatiques connus, de glaucome, de maladie de Parkinson, de problèmes thyroïdiens, de diabète et de problèmes cardiaques.

## La mortalité et les personnes âgées

La chlorpromazine est à l'origine une version plus « toxique » d'un antihistaminique sédatif : la promazine. La production d'un dérivé chloré de la promazine avait pour objectif d'interférer avec le plus de systèmes biologiques possibles dans le but de contrer les effets du stress. La chlorpromazine affecte à peu près tous les systèmes connus dont les systèmes



cholinergique, sérotoninergique, histaminergique, adrénergique, provoquant une multitude d'effets notamment cardiovasculaires, en plus de l'effet d'indifférence provenant de son action centrale. Pendant les 40 années qui suivirent sa découverte, la recherche a visé à réduire les effets indésirables liés à son action sur les autres systèmes pour ne conserver que l'effet neuroleptique. C'est ce qui a permis d'aboutir au développement d'une série de produits de la perphénazine au sulpiride. Ce dernier était remarquablement sûr à des doses variables, lors de prescriptions à court terme, pour une grande variété de problèmes. La controverse qui entoure ces médicaments tient plus à la manière dont ils ont été prescrits qu'à leur sécurité intrinsèque.

Rien en revanche ne nous assure que la sécurité des nouvelles substances, qui s'apparentent à un retour en arrière vers la chlorpromazine, soit aussi bonne que celle de certains des médicaments plus anciens. Au contraire, elles ont divers effets cardiovasculaires et métaboliques qui peuvent poser des problèmes même en usage aigu. Le fait que l'utilisation à long terme de ces antipsychotiques soit corrélée avec un taux de mortalité plus élevé génère des inquiétudes croissantes. Ce risque augmente en proportion avec la dose et le nombre de médicaments prescrits [24-26]. Ceci est particulièrement alarmant chez les personnes âgées au point que, dans certaines notices, il soit fait mention de cet excès de mortalité lié à des accidents cardiorespiratoires ou vasculaires. Celui-ci pourrait s'expliquer par les effets indésirables directs de ces médicaments ou par une action sur la dopamine qui exerce un rôle de régulation dans les systèmes cardiaque et respiratoire.

Ces médicaments sont extrêmement utiles s'ils sont employés correctement. Une prescription adéquate dépendra essentiellement de l'étroite collaboration entre le prescripteur et son patient. Les patients doivent apprendre ce qu'un antipsychotique en particulier peut avoir comme effet sur eux et comment l'utiliser au mieux. Les patients et les prescripteurs doivent tous prendre conscience des limites de ces médicaments, ce qui ne semble pas être le cas actuellement. L'absence de prise en compte de ces limitations a été et est encore actuellement responsable de prescriptions de doses qui peuvent aggraver les états mentaux et augmenter la mortalité des patients.

En général, paradoxalement, ces médicaments seront plus utiles dans les cas où ils offrent

des bénéfices limités, par exemple dans les états psychotiques aigus et transitoires.

Mais ils sont le plus souvent prescrits de façon continue dans des situations pathologiques comme la schizophrénie chronique, d'une telle façon qu'ils ne produisent plus aucun bénéfice. C'est dans les situations intermédiaires, celles qui concernent les états psychotiques, dans lesquelles les patients ressentent un bénéfice direct du traitement, que l'on trouvera le meilleur compromis, une balance bénéfices/risques acceptable, c'est-à-dire des bénéfices qui justifient la prise de certains risques.

*Document envoyé par François Alric - le 29 oct \_ 19*