

Les médicaments psychiatriques démystifiés

du psychiatre David Healy – Extraits

- Chapitre 2

Les antipsychotiques

les-schizonaut.es.fr

- Chapitre 3.

Les effets indésirables des antipsychotiques et leur gestion

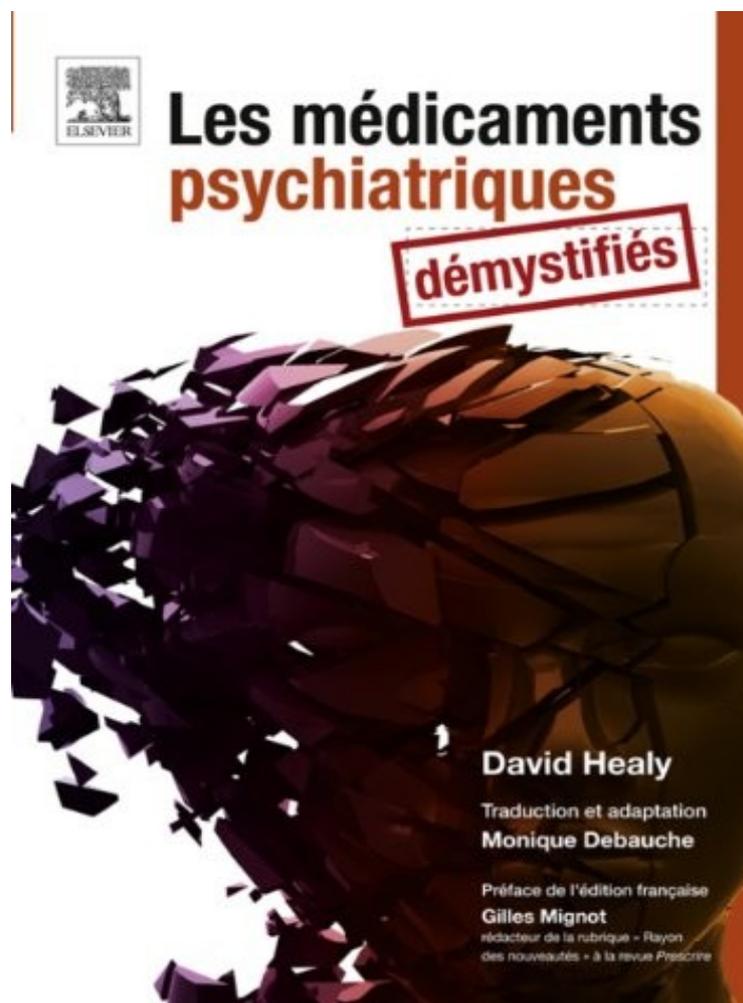


Table des matières

Chapitre 1. Introduction

Chapitre 2. Les antipsychotiques

Chapitre 3. Les effets indésirables des antipsychotiques et leur gestion

Chapitre 4. Les antidépresseurs

Chapitre 5. Les effets indésirables des antidépresseurs

Chapitre 6. La gestion du trouble bipolaire aigu

Chapitre 7. Les stabilisateurs de l'humeur

Chapitre 8. Les médicaments psychiatriques chez les enfants

Chapitre 9. Les troubles anxieux

Chapitre 10. Les benzodiazépines

Chapitre 11. L'anxiolyse et le système sérotoninergique

Chapitre 12. Les bêtabloquants et l'anxiété

Chapitre 13. Les troubles du sommeil et l'insomnie

Chapitre 14. La gestion non pharmacologique de l'insomnie

Chapitre 15. Les hypnotiques

Chapitre 16. Les sédatifs

Chapitre 17. L'amélioration des performances cognitives dans les démences

Chapitre 18. L'amélioration des performances cognitives et la neuroprotection

Chapitre 19. Les différents types de difficultés sexuelles

Chapitre 20. Les effets des médicaments sur les différents aspects des fonctions sexuelles

Chapitre 21. La dépendance physique de type 1

Chapitre 22. La dépendance physique de type 2

Chapitre 23. La dépendance physique de type 3

Chapitre 24. Le consentement

Chapitre 211. L'abus pharmacologique

Chapitre 26. La responsabilité

Chapitre 27. L'industrie éthique

Chapitre 28. La psychiatrie biaisée par les preuves

Chapitre 29. La commercialisation des désordres psychiatriques

Chapitre 30. Des soins de santé à Pharmageddon

- Chapitre 2

Les antipsychotiques

les-schizonautes.fr

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
<i>La thérapie Flexible 21 (et choix du neuroleptique)</i>	
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
<i>Les principales interactions médicamenteuses ou toxiques</i>	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

les-schizonaut.es.fr

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. Quoi qu'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. les-schizonautes.fr

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
PREMIERE GENERATION			
Chlorpromazine	Largactil	(Largactil)/Chlorazin	Chlorpromazine /Thorazine
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	<i>Dogmatil / Ayglonyl</i>	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]. les-schizonautes.fr

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

les-schizonaut.es.fr

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, décrivit 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 considérez 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 ».

les-schizonaut.es.fr

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 SCHIZOPHRÉNIQUES ?

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.

les-schizonantes.fr

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.*

les-schizonautes.fr

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.

les-schizonautes.fr

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, 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 « tranquilisant ».

les-schizonaut.es.fr

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 S2 était particulièrement frappant. De nombreuses firmes se sont mises à rechercher des substances qui se fixent aux récepteurs D2 et aux récepteurs S2, espérant trouver une nouvelle clozapine. Les antagonistes S2 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 efficient 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.

les-schizonautes.fr

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 anti schizophréniques, 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. les-schizonaut.es.fr

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 SYMPTÔMES 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).

les-schizonaut.es.fr

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 SYMPTÔMES 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].*

les-schizonautes.fr

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 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).

les-schizonautes.fr

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. Enfinement, 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 extrapyramidaux, 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).

les-schizonaut.es.fr

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.

les-schizonautes.fr

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.

les-schizonautes.fr

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.

les-schizonautes.fr

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

les-schizonaut.es.fr

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 ANTIPSYCHOTIQUE DE PREMIÈRE 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 extrapyramidaux 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.*

les-schizonautes.fr

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 ANTIPSYCHOTIQUE DE SECONDE GENERATION

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.

les-schizonautes.fr

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

les-schizonautes.fr

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.

les-schizonautes.fr

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).

les-schizonaut.es.fr

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 essayent 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]. **les-**
schizonautes.fr

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 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

DCI = 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.

les-schizonautes.fr

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. les-schizonautes.fr

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-schizonaut.es.fr

LES ANTI PSYCHOTIQUES 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 pharmaco thérapeutiques 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.

les-schizonaut.es.fr

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 plasmatique des deux substances – Elle favorise aussi la prise de poids -

les-schizonautes.fr

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 ntidépresseurs.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 perphénazine 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.

les-schizonautes.fr

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, adrénnergique, 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 [24-261]. 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.

les-schizonaut.es.fr

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.

les-schizonautes.fr

Les effets indésirables des antipsychotiques et leur gestion

Introduction 30

les-schizonautes.fr

Les effets recherchés et les effets indésirables dopaminergiques 30

La rigidité, la raideur des mouvements : l'akinésie 31 Les mouvements anormaux : les dyskinésies 32

La tonicité musculaire anormale : la dystonie 32

Les dyskinésies tardives : les dyskinésies d'apparition tardive 33

L'impatience pathologique, la nervosité, l'agitation, l'excitation : ***l'akathisie*** 34

La perte d'intérêt : la démotivation 36

Les changements hormonaux 37

Les autres effets indésirables liés à la dopamine 37

Les effets indésirables non liés à la dopamine 37

les-schizonautes.fr

La prise de poids 38

Les troubles métaboliques 38

Le diabète 39

Les effets sur le système sympathique 39

Les effets anticholinergiques 40

La soif : la potomanie 40

La sédation et l'excitation 40

Les effets indésirables sexuels 41

Les éruptions cutanées 41

L'agressivité et l'impatience 42

Le syndrome neuroleptique malin 42

les-schizonautes.fr

Les effets cardiovasculaires 42

L'épilepsie 43

Le suicide 43.

Le syndrome de sevrage 44

Les effets inattendus 44

La gestion des effets indésirables44

Les anticholinergiques 44

Les psychostimulants 46

Les benzodiazépines 46

Les bêtabloquants et l'histamine 47

La tétrabénazine 47

INTRODUCTION

Les antipsychotiques se lient tous aux récepteurs à dopamine mais également, pour la quasi-totalité d'entre eux, à d'autres récepteurs. Par ailleurs, chaque individu possède un système métabolique qui lui est propre. L'association de ces deux principes implique que *les effets indésirables d'un antipsychotique peuvent varier d'une personne à une autre.*

Les effets indésirables repris ci-dessous pourraient paraître inquiétants. Cependant, pour la plupart, ils sont réversibles en réduisant les doses, en changeant la médication, en l'interrompant ou en utilisant l'antidote approprié.

les-schizonautes.fr

En pratique, de nombreuses personnes seront prêtes à supporter ces inconvénients dans leur vie quotidienne si elles obtiennent en échange un apaisement de leur trouble mental. Le traitement peut néanmoins exiger un compromis qui tient compte de la balance entre les bénéfices et les risques pour aboutir à un choix acceptable pour le patient, sa famille et les soignants qui seraient impliqués dans la situation. Établir la liste de tous ces effets ne vise pas à décourager les médecins de prescrire, ni les patients de suivre leur traitement, mais plutôt à impliquer les deux parties dans cette négociation. Le but est d'éviter qu'un traitement soit imposé au patient en laissant au seul prescripteur la possibilité d'en évaluer les risques. L'insatisfaction à propos d'un traitement ne devrait pas mener à une action unilatérale, sauf en cas d'urgence, mais relancer la discussion. Montrer la liste des effets indésirables à l'entourage peut aussi lui permettre de prendre conscience de ce qui est en jeu. Ceci va contribuer à le sortir d'une vision réductionniste qui lui fait croire que ces médicaments sont curatifs et que, dès lors, le patient devrait les prendre sans hésitation.

les-schizonaut.es.fr

Une autre raison d'énumérer ces problèmes est que la plupart d'entre eux ressemblent à des effets indésirables classiques et, en tant que tels, pourraient paraître banalement dérangeants mais sans plus. Pourtant, certains effets provoqués par ces médicaments ne sont pas des effets marginaux mais peuvent aggraver la maladie. Les personnes qui prennent ce type de produit croient, de manière erronée, que leur psychisme est en cause dans tous les désagréments qu'elles ressentent, alors qu'en fait, ceux-ci sont provoqués par les médicaments censés les traiter. *Il est donc essentiel que les patients eux-mêmes puissent faire la différence entre ce qui est induit par les médicaments et ce qui est lié à la maladie en elle-même.*

Bien qu'elle se réfère principalement aux antidépresseurs, dans son récent *Dying for a Cure*, *Rebekah Beddoes* [21] illustre parfaitement comment, dans le domaine de la santé mentale, la tentative de solutionner le problème devient le problème lui-même. Un autre livre récent, *Healing Schizophrenia*, de John Watkins [28], permet de discerner les avantages et les inconvénients d'un traitement dans la vie quotidienne d'un patient.

Les effets recherchés et les effets indésirables dopaminergiques

Tous les antipsychotiques diminuent l'activité dopaminergique du cerveau. Comme c'est ce qu'ils sont supposés faire, les effets dopaminergiques ne sont pas à proprement parler des effets indésirables **tant qu'ils ne supplantent pas les effets recherchés.** Actuellement, le consensus général est qu'un traitement bien mené ne devrait pas induire de tels effets, aussi appelés « effets extra pyramidaux ». Néanmoins, ceci n'a pas toujours été le schéma classique. De 1955 à 1995 et plus tard, les cliniciens cherchaient à produire ces effets dopaminergiques désagréables parce qu'ils pensaient que ce n'était qu'à partir du moment où ils apparaissaient que le traitement devenait efficace. les-schizonautes.fr

Les effets repris dans la liste suivante, de 1 à 3, sont les plus fréquents, raison pour laquelle ils sont cités en premier lieu.

Ils font partie de ce qu'on appelle le parkinsonisme, qui est induit par un blocage de l'activité dopaminergique. Les effets dopaminergiques les plus inquiétants sont quant à eux repris aux points 4 à 6. Ces symptômes, mis à part les dyskinésies tardives, disparaissent le plus souvent à l'arrêt du traitement.

La maladie de Parkinson, quant à elle, est causée par une diminution de l'activité dopaminergique dans le cerveau liée à une perte neuronale. Les antipsychotiques ne sont pas en cause dans l'étiologie de cette maladie. Dans un livre nommé Ivan [29], on peut trouver une bonne représentation de ce que sont les problèmes liés à la maladie de Parkinson et donc par extension au parkinsonisme, et les meilleures descriptions cliniques à la fois de symptômes parkinsoniens et des effets extra pyramidaux se retrouvent dans un livre de David Cunningham-Owens [30].

La rigidité ,la raideur des mouvements : L' akinésie

C'est le symptôme principal de la maladie de Parkinson. Quand il est provoqué par les antipsychotiques, sous une forme légère, il est ressenti comme un ralentissement des mouvements spontanés relativement supportable. Si le tableau est plus sévère, il donne l'impression très désagréable d'être contraint, comme sous l'effet d'une camisole chimique.

Ce ralentissement peut s'accompagner de troubles de la coordination. **À l'extrême, la**

personne peut finalement rester assise immobile toute une journée, comme un zombie. Elle peut être bien éveillée mais sans mouvement, pas même un sourire, puisque les antipsychotiques ralentissent tous les mouvements, y compris les expressions faciales. On peut, par exemple, observer un net retard entre le moment où une question est posée et celui où la réponse est formulée. De même, les muscles de la face et de la bouche réagissent plus lentement à la production de salive. Les patients sous antipsychotiques peuvent se mettre à baver et le vivre comme une expérience humiliante.

les-schizonautes.fr

Lors de la marche, le corps sera penché vers l'avant ou sur le côté, la mise en route est difficile et, quand la personne s'est mise en mouvement, elle peut avoir du mal à s'arrêter.

Même une dose unique d'antipsychotique peut donner à quelqu'un une « allure schizophrénique » [31].

Un certain nombre d'attitudes étranges qu'on attribuait jusqu'à présent à la maladie mentale seraient des effets induits par les antipsychotiques, ce qui va à l'encontre des efforts entrepris pour diminuer la stigmatisation des personnes concernées. Ces effets disparaîtront également avec une diminution de doses, un changement de médication ou la prise d'un antidote (voir plus bas).

Les mouvements anormaux : les dyskinésies

les-schizonautes.fr

Les mouvements anormaux sont un des aspects les plus visibles de la maladie de Parkinson. Parmi ceux-ci, le plus fréquent est le tremblement au repos des extrémités et notamment du pouce, donnant l'impression que le patient compte sa monnaie ou roule de la mie de pain. Quand il est provoqué par des antipsychotiques, ce tremblement aura une allure allant d'un léger tremblement à peine perceptible à des secousses flagrantes rendant la coordination difficile. Dans ce dernier cas, boire une tasse de café sans en renverser peut s'avérer impossible, ce qui affectera fortement la vie sociale. Le tremblement peut aussi être provoqué par les antidépresseurs, le lithium, le valproate, la caféine, les bronchodilatateurs et d'autres

médicaments. L'association de ces médicaments avec un antipsychotique devra être envisagée avec précaution.

Les mouvements anormaux affectent principalement les mains et les bras, mais les jambes peuvent également être atteintes. Ceci se manifeste dans l'incapacité pour la personne de laisser ses jambes au repos quand elle est assise. Les muscles de la face et de la bouche sont aussi concernés, ce qui se traduit par une déformation répétitive des lèvres formant une moue particulière et / ou une protrusion de la langue. La mâchoire, quand elle est affectée, produit un grincement de dents et des problèmes dentaires. Le corps entier peut se contorsionner ou être pris de secousses.

les-schizonautes.fr

Les dyskinésies impliquant les muscles respiratoires sont reconnues le plus tardivement, quand les mouvements incoordonnés de ces muscles se traduisent par des difficultés respiratoires telles qu'un sifflement ou un souffle court de manière persistante ou épisodique (apparaissant uniquement la nuit, par exemple). Ces symptômes peuvent être confondus avec de l'asthme ou des crises anxieuses. Dans ce dernier cas, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un calmant risquent d'être prescrits, ce qui aggravera encore la situation.

La tonicité musculaire anormale : la dystonie

Le terme « dystonie » signifie que le muscle subit une altération de sa tonicité qui se manifeste le plus souvent par un spasme survenant brutalement. À peu près tous les muscles sont susceptibles d'être affectés mais ceux des yeux, de la bouche et de la mâchoire le sont plus fréquemment.

Le spasme le plus spectaculaire, mais relativement rare, est celui qui touche les globes oculaires qui se révulsent vers le haut, ne laissant plus que le blanc des yeux apparaître : **c'est ce qu'on appelle une « crise oculogyre »**. Inutile de dire que la personne affectée n'y voit plus rien. L'individu concerné et toute personne présente peuvent être extrêmement inquiétés lors de la première crise. Ce spasme va habituellement se résoudre en 1 h, mais peut aussi être supprimé par l'administration d'un antidote anticholinergique (voir plus bas).

les-schizonautes.fr

Quand la bouche ou le larynx sont affectés, des difficultés d'élocution ou des problèmes pour boire ou manger peuvent apparaître. Ceux-ci sont rapidement réversibles à l'arrêt du traitement ou avec un antidote, *mais sont occasionnellement responsables de graves complications*. Les dystonies du larynx peuvent induire des modifications de la voix qui, par exemple, devient rauque. D'autres symptômes de ce type tels que le trismus ou constriction des mâchoires et le simple serrement des dents, surtout la nuit, sont également responsables de problèmes dentaires.

Les spasmes sont l'aspect le plus évident des dystonies, mais ils se manifestent aussi plus discrètement, sous forme de douleurs qui peuvent toucher la mâchoire, la gorge, les muscles faciaux, les membres ou le tronc. Ces douleurs induisent de faux diagnostics de névralgie faciale ou de syndromes douloureux atypiques. Le traitement adéquat de celles-ci sera un changement de médication plutôt que la prescription d'antidouleur.

les-schizonautes.fr

Les dyskinésies tardives - les dyskinésies d'apparition tardive

Ces dyskinésies sont un ensemble de mouvements anormaux de la face et de la bouche qui n'apparaissent que plusieurs mois après le début ou l'interruption du traitement, d'où le qualificatif « tardives ». Elles se présentent le plus souvent sous la forme de mouvements des lèvres, de mâchonnement et de protrusion de la langue répétitifs et incontrôlables ainsi que, plus rarement, de gesticulations choréiques des membres et du tronc.

Entre 5 et 20 % des personnes recevant des antipsychotiques chroniquement pourraient en être affectées. Le problème se produira plus souvent chez les femmes que chez les hommes, chez les personnes âgées que chez les gens jeunes, avec de fortes doses plutôt qu'à faibles doses et avec certains antipsychotiques plutôt que d'autres. Les enfants, les personnes ayant des troubles de l'apprentissage ou celles souffrant de lésions cérébrales sont plus vulnérables. La clozapine et la quétiapine causent rarement ce type de problème, mais les autres nouveaux antipsychotiques en sont responsables aussi souvent que les anciens. Bien que dose-dépendant, le problème peut se produire avec des doses relativement faibles données durant

quelques mois plutôt que durant quelques années, et des formes atténuées peuvent être observées chez des gens n'ayant jamais reçu d'antipsychotiques, suggérant que certains individus pourraient présenter une vulnérabilité particulière à ce type de problème.

les-schizonautes.fr

À la différence des autres mouvements anormaux, les dyskinésies tardives durent des mois voire des années après l'arrêt du traitement. Les mouvements affectant le visage sont très visibles et socialement embarrassants. Nous disposons actuellement de bons antidotes pour la plupart des effets secondaires des antipsychotiques, mais pas pour ceux-ci. On pourra tenter de remplacer l'antipsychotique par de la clozapine ou de la quétiapine, qui peuvent toutes deux les supprimer. Certains cas répondent aux inhibiteurs de la cholinestérase (voir le chapitre 18). Une autre option est de remettre la personne sous la médication qui a été interrompue ou d'augmenter la dose du traitement en cours. Ceci peut nous faire penser que les dyskinésies tardives sont en fait une manifestation d'une forme de dépendance physique au traitement. (p14)

L'apparition des dyskinésies tardives a été l'objet de procédures en justice aux États-Unis. La menace de l'introduction d'autres poursuites a provoqué une interruption dans la production de nouveaux antipsychotiques durant les années 1970 et 1980. La réintroduction de la clozapine est une conséquence du fait qu'elle ne provoque pas ce type de problème et peut même les faire disparaître. Les nouveaux antipsychotiques ont la réputation d'être moins susceptibles d'occasionner ce type de problèmes, bien que ceci soit probablement faux. Leur apparition est dose-dépendante et on peut donc supposer que leur prévalence plus élevée avec les anciennes substances s'explique uniquement par le fait qu'elles étaient utilisées à plus fortes doses.

les-schizonautes.fr

L'impatience pathologique, la nervosité, l'agitation, l'excitation : l'akathisie

L'akathisie est sans doute l'effet indésirable le plus grave des antipsychotiques. C'est un état émotionnel complexe et déplaisant qui conduit généralement à une impatience visible (impossibilité de s'asseoir ou de rester assis). Durant les années 1970 et 1980,

quand on parlait de cette impatience pathologique, la plupart des gens ne se référaient qu'à cette impossibilité de rester assis. Mais elle peut, en réalité, présenter des formes moins perceptibles. Le problème peut n'être apparent que subjectivement et dans ce cas, *la personne va se sentir, selon les cas, légèrement nerveuse et remuante, incapable de rester tranquille* ou complètement déchaînée. Il est difficile de l'extérieur de faire la part des choses entre ce qui est dans les limites de l'agitation normale et l'akathisie.

les-schizonautes.fr

Le terme « impatience pathologique » ne suffit pas à décrire tout ce que cet état englobe. Les premières descriptions de ce problème provenaient des observations de personnes sans troubles mentaux prenant de la réserpine pour traiter des problèmes d'hypertension. On y retrouve les constatations suivantes : « une tension accrue, de l'impatience, de l'insomnie et un sentiment de grand inconfort », « les toutes premières doses les rendaient fréquemment anxieux et inquiets... on notait un sentiment croissant d'étrangeté verbalisé par des expressions telles que : "Je ne me sens pas moi-même"... "J'ai peur de certaines de mes impulsions, elles sont inhabituelles." »

Prenons, par exemple, le cas de C.J., qui le premier jour du traitement a réagi par une anxiété marquée et des pleurs puis, le second jour, « s'est senti tellement mal, réveillé par des états de panique la nuit, à tel point que sa médication dû être interrompue »

[32, 33].

les-schizonautes.fr

Ce phénomène, comme on le voit, est accompagné par l'apparition d'impulsions étranges et inhabituelles, souvent de nature agressive. La dysphorie qualifie techniquement plus exactement ce qui est au cœur de l'akathisie que le terme « impatience ». Ce que les patients disent ressentir au quotidien ressemble plutôt à de la surexcitation mentale. L'akathisie est donc un désordre plus émotionnel que moteur. Dans le cas contraire, il devrait être classé dans les dyskinesies.

Une étude sur des volontaires sains prenant de l'halopéridol, réalisée par King et al., a montré que plus de 50 % de ceux qui prenaient des doses ne dépassant pas 4 mg se sentaient

incommodés, mal dans leur peau et incapables de se contrôler. Certains volontaires étaient incapables de rester dans la pièce, mais sans pouvoir expliquer ce qui n'allait pas [34].

De nombreux psychiatres qui ont essayé les antipsychotiques sur eux-mêmes ont ressenti ces effets et, pour certains d'entre eux qui l'ont relaté par écrit, ce fut une des expériences les plus pénibles de leur vie. Nous avons trouvé des résultats similaires à ceux de l'étude de King, avec un effet inattendu supplémentaire qui est que l'inconfort et l'irritabilité étaient toujours clairement présents chez certains de nos volontaires plusieurs semaines après l'expérimentation [30, 32, 35 and 36].

D'autres chercheurs ont fait le même constat [37, 38].

les-schizonautes.fr

Ces constatations sont d'un intérêt évident pour comprendre le comportement apparemment « difficile » de certaines personnes à leur arrivée à l'hôpital. Les patients qui développent de l'akathisie vont donner l'impression que leur état empire, ce qui va inciter l'équipe de soin à augmenter la dose de leur traitement et avoir pour conséquence d'accroître encore leur malaise. La personne concernée peut alors ressentir la nécessité de sortir de l'hôpital au plus vite et, si elle n'est pas délirante de façon manifeste, l'équipe hospitalière va penser qu'elle n'a pas d'autre option que de la laisser partir. Ceux qui quittent l'hôpital dans ces conditions, ou qui développent les problèmes qui viennent d'être décrits à la maison, ont un risque potentiel de suicide très élevé. Dès lors, une augmentation de l'irritabilité ou de l'impulsivité chez quiconque prenant des antipsychotiques devra être prise très au sérieux. Mais la plupart du temps, ce n'est pas le cas, puisque les prescripteurs restent convaincus que l'effet des antipsychotiques sera au contraire une diminution de l'irritabilité et de l'impulsivité.

Que ce soit chez les volontaires sains ou chez les patients, l'akathisie répond parfois à un antidote anticholinergique ou au propranolol. Une des substances les plus efficaces semble cependant être le vin rouge. Ceci peut poser un autre problème, parce qu'il pousse les patients à l'éthylisme. Dans d'autres cas, la seule façon de remédier à cette situation sera d'interrompre la médication. Certains patients qui prennent des antipsychotiques depuis longtemps devront attendre plusieurs mois après

l'arrêt du traitement pour que l'akathisie disparaisse.

Les neuroleptiques incisifs tel que l'halopéridol, la rispéridone, l'olanzapine ou l'aripiprazole sont plus souvent responsables de ce type de problème. Les médicaments moins incisifs comme la chlorpromazine, la quétiapine ou la clozapine sont moins concernés.

les-schizonautes.fr

L'akathisie peut apparaître dès les premières heures de traitement, mais peut également survenir des semaines ou des mois plus tard, au fur et à mesure que le médicament s'installe dans le système neuronal. Cette forme d'akathisie tardive est un exemple du risque encouru avec les antipsychotiques dépôts, puisqu'ils empêchent toute possibilité d'adaptation rapide du traitement. L'akathisie peut aussi survenir lors d'une tentative d'arrêt des neuroleptiques et être confondue à tort, par les patients comme par les prescripteurs, avec une « rechute ».

Après avoir été négligés pendant 50 ans, les risques liés à l'akathisie sont récemment arrivés sur le devant de la scène. Le risque majeur provient en grande partie du fait que les personnes qui en souffrent, à quelque degré que ce soit et même dans les formes mineures, ne réalisent pas que c'est le traitement qui en est la cause. Elles ont, comme on vient de le voir, l'impression que leur trouble nerveux s'est aggravé. Et si l'akathisie ressentie est insupportable, ces personnes surexcitées peuvent perdre espoir et envisager n'importe quelle solution, et éventuellement le suicide, pour en venir à bout.

Alors qu'il était rare avant l'avènement des antipsychotiques, l'incidence du suicide chez les patients schizophrènes ou psychotiques serait maintenant 20 fois plus élevée [39, 40]. Ceci concerne malheureusement surtout les jeunes patients qui ont été récemment diagnostiqués et mis sous traitement sans avoir été prévenus des risques encourus. Ce phénomène a été interprété comme une réaction fataliste de la part de patients plus lucides qui, affligés par la perspective qui s'ouvre devant eux, tentent de mettre un terme à leurs souffrances aussi vite que possible. Ceci pourrait être vrai pour un certain nombre de suicides, mais les tentatives de suicide ou les suicides réussis sont plus

vraisemblablement une conséquence du développement d'une akathisie [40] (voir la section concernant le suicide, et le [chapitre 5](#) sur les antidépresseurs et le suicide).

les-schizonautes.fr

Dans les formes très légères, le problème peut passer inaperçu. Mais certains médecins auront vécu l'expérience consternante de recevoir en consultation un patient ravi du merveilleux tranquillisant qu'il a reçu pour se rendre compte ensuite qu'il s'agit du correcteur anticholinergique qui lui a été prescrit en même temps que les antipsychotiques pour réduire les effets indésirables (comme cela s'est fait de façon systématique pendant des années). Cela montre clairement que les troubles que ces antidotes tranquilisent sont induits par les antipsychotiques.

La perte d'intérêt : la démotivation

Les antipsychotiques produisent un état d'indifférence. Prescrits sur de trop longues durées et à des doses trop élevées, ils peuvent rendre apathique, léthargique et indifférent à tout. La maladie de Parkinson, par exemple, peut se présenter comme un état de profonde indifférence. Avant le traitement du Parkinson avec la L-dopa, on pouvait observer les patients atteints de cette maladie rester assis sur une chaise pendant des jours et des jours, comme incapables de bouger. Néanmoins, une alarme incendie pouvait les animer d'un mouvement vif et fluide, ce qui démontre que ce n'est pas la capacité de bouger qui était en cause ici, mais un déficit de motivation [2].

les-schizonautes.fr

Les gens qui prennent des antipsychotiques ont significativement moins de chances de rechuter et d'être réadmis à l'hôpital. Cependant, certaines études suggèrent aussi qu'ils ont moins de chances de se marier ou de s'engager dans des relations affectives durables, de trouver un travail et de se débrouiller dans la vie, comparés à des personnes ayant la même maladie mais qui ne prennent pas de traitement antipsychotique en continu.

On a aussi remarqué que tous les types d'émotion étaient susceptibles d'être émoussés avec ce genre de traitement. **Nombreux sont ceux qui se plaignent du fait que tous leurs sentiments, de la joie à la colère, sont atténués.** En général, cet effet va dépendre de la dose prescrite, bien que certaines personnes soient nettement affectées avec

de très faibles doses. Bien qu'il s'agisse d'un effet indésirable psychologique plutôt que physique des antipsychotiques, il peut être invalidant. Il a ceci de pernicieux que la personne peut devenir indifférente au fait d'être indifférente. *La seule façon d'y remédier est d'arrêter la médication ou de prescrire des psychostimulants.*

De plus, il peut être très difficile de faire la distinction entre la démotivation induite par les antipsychotiques et la démotivation d'origine dépressive ou liée à la vie en elle-même.

Tenter de faire la part des choses nécessite des compétences et la création d'une bonne alliance entre le prescripteur et son patient. Les patients sous antipsychotiques qui présentent ces symptômes d'apathie et de léthargie se voient malheureusement prescrire des antidépresseurs de façon tout à fait inappropriée, puisque ces médicaments n'améliorent en rien leur situation.

Une des choses mentionnées le plus fréquemment par les patients qui diminuent leur dose de neuroleptiques est qu'ils retrouvent de l'intérêt pour ce qui les entoure, de

l'initiative et une facilité à effectuer des tâches simples qui leur paraissaient jusque-là

insurmontables. Les personnes qui n'ont pas conscience de cet effet peuvent se lancer inconsidérément dans des activités et se sentir suite à cela surchargées et stressées. Ressentir à nouveau soudainement des émotions telles que la colère, des crises de nerfs ou un vif regain d'intérêt pour la sexualité peut être inconfortable.

Les changements hormonaux

Tous les antipsychotiques, la clozapine et la quétiapine exceptés, augmentent le taux de prolactine en se liant aux récepteurs D2. Comme son nom l'indique, cette hormone joue un rôle central dans la lactation. Les femmes qui allaitent peuvent dès lors avoir une production de lait excessive et les femmes n'allaitant pas peuvent se mettre à produire du lait. La taille des seins peut également augmenter.

les-schizonaut.es.fr

Un gonflement des seins peut aussi, dans une moindre mesure, se produire chez les hommes sous l'effet de cette augmentation de prolactine. Ceci est réversible et disparaît en général rapidement à l'arrêt du traitement. Dans certains cas, les hommes peuvent avoir un léger écoulement mammaire. Cet effet peut justifier un changement de médication ou la prescription de bromocriptine qui bloque la production de prolactine.

Des règles irrégulières et même une aménorrhée sont d'autres répercussions qui peuvent être attribuées en partie à cet effet sur la prolactine. Ceci peut amener les femmes concernées à se supposer infertiles et à avoir des rapports sexuels sans contraception alors qu'une grossesse reste possible malgré l'absence de règles. Ce risque de grossesse non désirée chez des femmes qui reçoivent des antipsychotiques à faibles doses pour une anxiété nous rappelle un principe fondamental souvent négligé, celui de la balance bénéfices/risques qui doit être évaluée avant chaque prescription.

Les antipsychotiques ont de nombreux effets indésirables sur la fonction sexuelle qui ne sont pas liés à leurs effets sur la prolactine, ils seront décrits dans la section 8. Un point positif : les antipsychotiques peuvent diminuer l'intensité des douleurs menstruelles.

Les autres effets indésirables liés à la dopamine

De nombreux aspects des états parkinsoniens restent mal compris et sont souvent méconnus. La maladie de Parkinson s'accompagne parfois de symptômes

douloureux sensitifs, de changements de la production de sébum de la peau et des cheveux. Ces mêmes symptômes s'observent avec les antipsychotiques. Parfois, ils induisent de subtils changements de l'odeur corporelle qui peuvent avoir une incidence réelle dans le champ relationnel. Le problème est que ces plaintes sont souvent ignorées ou considérées comme non fondées. L'effet général de tous ces changements est en grande partie responsable de l'« allure schizophrénique ».

les-schizonaut.es.fr **LES**

EFFETS INDÉSIRABLES NON LIÉS À LA DOPAMINE

Les effets indésirables liés à la dopamine peuvent se rencontrer avec tous les antipsychotiques, mais ils sont plus fréquents avec certains qu'avec d'autres. Ils sont moins fréquents avec la clozapine et la quétiapine. Cependant, d'autres effets indésirables apparaîtront plus souvent avec ce dernier type de médicament. Par ailleurs, certains effets indésirables non liés à la dopamine sont communs à tous les antipsychotiques.

La prise de poids

La prise de poids est l'effet indésirable le plus fréquent à dose

standard. Le seul médicament qui ne l'entraîne pas est la tétrabénazine. La cause de cette prise de poids demeure incertaine. Elle pourrait provenir d'une réduction d'activité liée à l'akinésie ou à la démotivation sans réduction compensatoire de l'appétit. **Une autre origine est l'augmentation de la soif induite par les antipsychotiques qui peut conduire à une augmentation de la consommation de boissons sucrées ou riches en calories.** On observe aussi une stimulation de l'appétit et/ou un ralentissement du métabolisme provoqués par les antipsychotiques à des degrés divers selon le produit. Un effet de blocage des récepteurs S2 et une action histaminique ont plus de chances de produire cet inconvénient. De plus, la plupart de ces médicaments augmentent la concentration de la leptine, une hormone dont on connaît le lien avec la prise de poids. En général, l'olanzapine et la clozapine sont les plus fréquemment en cause, mais à peu près tous les autres médicaments de

cette classe sont susceptibles de faire prendre du poids de façon plus ou moins marquée.

les-schizonautes.fr

Cet effet « cosmétique » du traitement avait tendance à être banalisé par les prescripteurs qui pensaient que les effets indésirables dopaminergiques étaient beaucoup plus préoccupants pour leurs patients. *Néanmoins, des études réalisées sur ces derniers ont montré que cette prise de poids est leur souci majeur.* Quand la question : « Qu'est-ce qui vous inquiéterait le plus si vous deviez prendre ce type de traitement ? » était posée aux prescripteurs eux-mêmes, ce problème ressortait également comme étant l'effet indésirable le plus redouté.

La prise de poids peut être faible, mais un nombre non négligeable de personnes vont prendre entre 10 et 20 kg ou plus. Elles feront des tentatives de diète spontanée ou recevront les instructions d'un médecin généraliste pour perdre du poids. La diète seule est rarement efficace dans ce cas. Tout ceci peut engendrer de la frustration et de la culpabilité si la personne ne sait pas que le médicament est la cause du problème.

Une prise de poids importante est un effet indésirable suffisamment grave pour envisager la prescription d'un anorexigène et un programme d'encadrement pour maigrir. Il est également recommandé de changer de produit, de réduire les doses ou d'interrompre le traitement si possible.

les-schizonautes.fr

À la fois les prescripteurs et les patients sont hésitants à opter pour cette solution « chimique » et sont plus enclins à attribuer la responsabilité de la prise de poids à l'incapacité de la personne à adapter son style de vie.

Les troubles métaboliques

Les médicaments en cause dans les prises de poids les plus importantes sont également responsables d'une augmentation de la glycémie (pouvant mener au diabète) et des triglycérides (lipides) sanguins. Ces trois facteurs additionnés - prise de poids, diabète et augmentation des triglycérides - aggravent fortement le risque de complications cardiovasculaires. Pour cette raison, un suivi régulier de l'état de santé général des patients sous antipsychotiques est fortement recommandé.

Le diabète

En plus de provoquer une prise de poids plus importante que les autres produits, l'olanzapine et la clozapine peuvent induire le développement d'un diabète. Cet effet est indépendant de la prise de poids. Le mécanisme en cause reste incertain. Les deux molécules ont des structures chimiques fort semblables. Les études qui investissent ce problème montrent que tous les antipsychotiques peuvent être impliqués, mais que l'effet est beaucoup plus net avec les produits cités. **L'incidence du diabète chez les patients sous antipsychotiques est 2 fois plus importante que dans la population générale.** La résistance à l'insuline induite par ces substances engendre toute une série d'autres problèmes dont, notamment, le syndrome des ovaires multipolykystiques.

Les effets sur le système sympathique

les-schizonautes.fr

De nombreux antipsychotiques dont la chlorpromazine, la clozapine et la quétiapine se lient également aux récepteurs du système sympathique, occasionnant une sédation et une diminution de la pression sanguine. Pour cette raison, le traitement doit débuter avec de faibles doses que l'on augmentera progressivement.

La chute de la tension due aux antipsychotiques passe en général inaperçue. Dans la plupart des cas, elle ne se manifeste que par une légère accentuation de la sensation de vertige que nous pouvons tous ressentir quand nous nous levons trop rapidement de notre chaise ou sautons hors du lit (hypotension orthostatique).

Cependant, occasionnellement, cette chute de tension peut être plus forte et causer un évanouissement ou une chute s'accompagnant de contusions, de plaies ou même de fractures. Si de tels problèmes sont suspectés, le traitement doit être modifié.

les-schizonautes.fr

Les effets combinés de la sédation et d'une chute de tension font que la prescription de hautes doses de chlorpromazine, de quétiapine, d'olanzapine ou de clozapine constitue un risque lorsqu'elle se fait en situation aiguë sans surveillance étroite.

Même dans les salles de psychiatrie avec un staff en nombre suffisant, les patients encourent des risques de chutes et d'accidents. Les personnes âgées en maison de

repos présentent un risque équivalent avec des doses beaucoup plus faibles.

L'action sur le système sympathique peut aussi donner des palpitations ou ce qui pourrait être confondu avec des attaques de panique (quand le patient se rend compte que son cœur bat trop vite ou irrégulièrement). Ceci est en général sans danger, bien que cela puisse paraître très inquiétant. Cependant, ces effets, bien que généralement légers, montrent que ces drogues ont un effet de stimulation cardiaque qui peut être néfaste lors de leur administration en injection à hautes doses. ***C'est ce qui pourrait expliquer les cas de mort subite chez des patients sous contrainte ayant reçu des doses massives d'antipsychotiques.*** les-schizonautes.fr

Un autre effet qui, ***chez les hommes***, pourrait être en partie lié à l'effet sur le système sympathique est ***l'incapacité à maintenir une érection*** (voir la section 8). Cet effet, comme les autres symptômes décrits plus haut, est réversible à l'arrêt du traitement. Finalement, les effets sur le système sympathique peuvent engendrer des difficultés pour uriner et de la constipation. Cela peut aller d'une sensation inconfortable de vessie pleine à des troubles de la miction (avec un démarrage plus lent et une miction plus longue à arrêter), et jusqu'à la rétention urinaire. Bien que plus présentes chez les personnes âgées présentant des problèmes de prostate, ces difficultés peuvent concerner n'importe qui, même les jeunes femmes. Auparavant, on les incluait dans les effets anticholinergiques de ces médicaments, mais il est devenu clair à présent qu'ils sont d'origine sympathique. les-schizonautes.fr

Les effets sur le système sympathique peuvent provoquer une constipation tenace et douloureuse. Les médecins peuvent passer à côté ou considérer ce problème comme insignifiant. Mais la rétention urinaire et la constipation peuvent avoir des effets marqués sur nos états mentaux, puisque les systèmes de vigilance de notre cerveau sont équipés pour prêter plus d'attention aux menaces intérieures qu'aux menaces extérieures.

Les effets anticholinergiques

Lolanzapine et la chlorpromazine ont aussi des effets anticholinergiques importants, tout comme les autres antipsychotiques. La conséquence la plus commune sera la ***sécheresse de bouche***, qui peut dans certains cas être sévère et s'accompagner d'une sécheresse nasale inconfortable. Les effets anticholinergiques peuvent entraîner une

vision trouble ; dès lors, toute dégradation apparente de la vision ne pourra pas être testée par un ophtalmologue tant que la médication n'aura pas été interrompue.

Les antipsychotiques sont habituellement prescrits pour diminuer l'agitation, réduire le délire et freiner les hallucinations. Néanmoins, dans certains cas et surtout chez les personnes âgées, les effets anticholinergiques de la chlorpromazine, par exemple, peuvent provoquer de l'agitation, de la confusion et des hallucinations.

Les effets anticholinergiques légers disparaissent en général avec le temps. S'ils deviennent invalidants et ne s'estompent pas après quelques jours, il faut modifier la médication ou l'interrompre.

les-schizonautes.fr

La soif : la potomanie

Plus de 20 % des personnes sous antipsychotiques à long terme boivent en quantités excessives de l'eau, des boissons sucrées, du thé ou du café. On ne sait pas exactement si ceci est dû à la sécheresse de bouche induite par les antipsychotiques ou si le médicament en lui-même est directement responsable de ces ingestions excessives. Cette potomanie, quand elle est de plus associée au tabagisme, peut poser des problèmes. En effet, les patients sous antipsychotiques ont tendance à fumer plus que la moyenne, soit parce que fumer permet d'occuper une journée ennuyeuse, soit parce que le fait de fumer apaise certains effets indésirables de ces médicaments. Quoi qu'il en soit, la nicotine diminue le volume d'urine excrétée et peut produire chez les patients qui ingèrent trop de liquides une intoxication à l'eau qui se manifeste notamment par de la désorientation et des convulsions.

les-schizonautes.fr

La sédation et l'excitation

Bien qu'ils soient nettement moins sédatifs que les barbituriques, cet effet des antipsychotiques provenant de leur action sur les systèmes sympathique et histaminique peut être très utile dans certains cas, en particulier pour induire le sommeil.

Dans d'autres cas, le patient préférera un antipsychotique non sédatif. Une sédation marquée peut interférer avec les activités habituelles, notamment la conduite d'un

véhicule.

En raison de la croyance répandue que les antipsychotiques sont plutôt sédatifs, les effets de ces produits sur le degré d'excitation sont paradoxaux et parfois surprenants. Quand ils sont donnés à faibles doses, il peut être nécessaire de proposer une prise matinale pour éviter qu'une prise le soir n'interfère avec le sommeil.

Même lorsqu'ils sont prescrits à des doses plus importantes le soir, les antipsychotiques peuvent provoquer l'endormissement, mais suivi d'un sommeil de très mauvaise qualité. Les gens ayant arrêté leur traitement témoignent généralement du fait qu'ils ont retrouvé un sommeil plus profond. les-schizonautes.fr

Ces effets peuvent varier d'un individu à l'autre ou d'une substance à l'autre. La même dose d'antipsychotique donnée à un patient le soir peut le rendre insomniaque alors qu'une autre personne ressentira un effet sédatif. Lolanzapine, la quétiapine, la clozapine, la chlorpromazine et la lévopromazine sont plus sédatives que les autres antipsychotiques.

Les effets indésirables sexuels

Il y a eu une certaine discrétion concernant les effets indésirables sexuels des antipsychotiques. Les quelques études qui ont été entreprises jusqu'à récemment montrent que ces effets peuvent affecter plus de 50 % des individus, et il semble que cela soit encore une sous-estimation. les-schizonautes.fr

L'effet le plus communément rapporté chez les hommes est l'incapacité à maintenir une érection, ou alors un retard ou une impossibilité d'éjaculer. Ces effets peuvent apparaître chez plus de 50 % des hommes sous antipsychotiques et sont probablement dose-dépendants. Ce qui veut dire qu'ils seront moins fréquents à des doses plus faibles. L'effet opposé, l'érection involontaire et qui se maintient (priapisme), ainsi que des éjaculations involontaires ont aussi été rapportés.

La diminution de la libido est également très fréquente, probablement en partie liée au syndrome de démotivation. On rapporte également des changements dans la qualité des orgasmes, bien que ce que cela recouvre exactement ne soit pas

clairement spécifié.

Chez les femmes, une diminution de la libido, une modification de la qualité des orgasmes ou de l'anorgasmie sont aussi présentes mais, en général, les effets des antipsychotiques sur la sexualité féminine sont encore moins pris en compte que chez les hommes [41] (voir la section 8).

Les éruptions cutanées

Toutes les substances peuvent provoquer des rashes cutanés d'un type ou d'un autre. Les réactions allergiques, notamment, sont fréquentes. En cas de réaction sévère, le traitement devrait être interrompu. Ce rash peut alors disparaître en 24 à 48 h. On passera à un autre antipsychotique si le traitement doit être maintenu.

La chlorpromazine et les autres antipsychotiques provoquent une photosensibilisation qui se manifeste par un risque accru de coup de soleil lors d'une exposition de quelque durée que ce soit. Dans les cas sévères, la médication devra être interrompue. Un prurit inconfortable peut aussi apparaître, probablement lié à un ictère qui peut débiter quelques semaines après le début du traitement et qui est réversible à l'arrêt du traitement.

les-schizonantes.fr

L'agressivité et l'impatience

Les antipsychotiques sont si fréquemment prescrits pour contrôler l'agressivité qu'il est difficilement imaginable pour le personnel des équipes de santé mentale d'accepter qu'ils puissent aussi la déclencher. Ceci pourrait s'expliquer par l'émergence d'une akathisie. Les patients décrivent souvent qu'ils se sentent plus impatients, irritables et susceptibles de devenir totalement incontrôlables. Quelle qu'en soit la cause, alors qu'il n'y a aucune étude démontrant que les antipsychotiques peuvent causer de l'agressivité et de l'impatience, les firmes pharmaceutiques en paraissent convaincues et ont repris ce terme dans les effets indésirables inscrits dans les notices qui accompagnent la plupart des médicaments de cette classe. Les études réalisées sur les antidépresseurs apportent certaines confirmations du fait

que les médicaments qui induisent de l'akathisie peuvent induire de la violence et des passages à l'acte agressifs [42]. les-schizonautes.fr

Le syndrome neuroleptique malin

Le syndrome neuroleptique malin (SNM) apparaît habituellement rapidement après l'instauration d'un traitement par neuroleptique. La personne devient raide, fiévreuse et mutique. Si le syndrome n'est pas rapidement détecté, il peut avoir une issue fatale. Le SNM est probablement d'une nature fort proche de la catatonie, qui peut également prendre une forme maligne ou fatale.

Les formes sévères de ce syndrome sont rares et des formes légères peuvent disparaître spontanément. *La sévérité est le plus souvent liée à la prise de hautes doses d'antipsychotiques associés à d'autres médicaments auxquels se surajoute un discret syndrome infectieux ou tout autre problème physique.* Ce type de réaction survient plus souvent chez les personnes âgées, sans doute parce qu'elles présentent plus souvent des pathologies associées. Notons que même chez les patients qui prennent différents types de médicaments et qui développent un syndrome fiévreux, l'incidence du SNM reste faible.

Les effets cardiovasculaires

les-schizonautes.fr

À côté des effets aigus des antipsychotiques sur la pression sanguine repris plus haut, ces médicaments ont des effets sur le système cardiovasculaire qui sont l'objet d'une vigilance croissante. L'effet le mieux connu est l'allongement de l'intervalle Q-T à l'électrocardiogramme. La thioridazine est concernée au premier chef ; viennent ensuite le pimozide et enfin le sertindole. Tous peuvent allonger l'intervalle Q-T et potentiellement provoquer des arythmies, raison pour laquelle l'utilisation de ces trois substances a été interrompue ou restreinte à des indications fort limitées. Il apparaît maintenant clairement que de nombreux autres antipsychotiques et antidépresseurs ont des effets similaires. Le problème est que l'on ne sait pas exactement à quel stade l'allongement de l'intervalle Q-T devient dangereux ni quels sont les facteurs de risque associés dans le mode de vie du patient qui aggravent cet effet.

les-schizonautes.fr

La clozapine et certains des nouveaux produits sont responsables de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) pouvant être mortelle. Elle se manifeste généralement lors des premières semaines de traitement. Ces médicaments sont aussi liés au développement d'une cardiomyopathie (un épaissement excessif du muscle cardiaque) qui peut démarrer après des mois ou des années de traitement et être révélée par une décompensation cardiaque. Bien que la plupart des utilisateurs de clozapine n'aient pas ces problèmes, *il est clair qu'il faudrait de façon systématique surveiller la fonction cardiaque des personnes sous antipsychotiques bien plus fréquemment que ce qui est d'usage pour le moment.*

Les antipsychotiques sont associés à une multiplication par 6 du risque de thrombose. Ce risque augmente particulièrement s'il existe des facteurs associés tels qu'un âge avancé, l'immobilisation pour une raison ou une autre, la prise concomitante de contraceptifs oraux ou d'autres médicaments qui ont déjà ce type d'effet indésirable.
les-schizonautes.fr

Enfin, on sait maintenant qu'à la fois les agonistes de la dopamine utilisés dans la maladie de Parkinson et les antagonistes dopaminergiques sont responsables de décompensation cardiorespiratoire, probablement à cause de leurs effets sur la dopamine qui joue un rôle dans la régulation respiratoire et cardiaque. Ce risque concerne particulièrement les personnes âgées. *les-schizonautes.fr*

L'épilepsie

Tous les antipsychotiques peuvent déclencher des crises d'épilepsie chez les individus à risque. Ce risque est faible. Le médicament le moins concerné est l'halopéridol, et le plus potentialisateur est la clozapine.

Le suicide

Ces dernières années, la clozapine a été proposée comme un traitement de choix pour les patients à tendances suicidaires. *Les preuves qui sous-tendent cette indication sont très faibles.*

Dans les essais cliniques randomisés effectués avant leur mise sur le marché, l'olanzapine et la rispéridone ont montré un risque plus élevé de suicide réussi que

les autres substances. La firme Eli Lilly, qui fabrique l'olanzapine, a refusé de communiquer les données concernant le nombre d'actes suicidaires qui se sont produits durant ses essais cliniques.

L'interprétation classique de ce phénomène a été jusqu'à présent que les patients atteints de psychose ou de schizophrénie se suicident parce qu'ils se rendent compte que leur vie future sera dévastée par la maladie.

les-schizonautes.fr

Si cela peut être vrai dans certains cas, cela ne l'est certainement pas pour la majorité d'entre eux. Le suicide était rare chez les personnes schizophrènes avant la chlorpromazine, ce qui suggère qu'il est, chez de nombreuses personnes, déclenché par une réaction adverse au traitement. Un autre argument qui incrimine l'effet du produit est que le taux de suicide est beaucoup plus élevé lors de l'instauration d'un premier traitement qu'à n'importe quel autre moment. Il peut y avoir de nombreux facteurs qui mènent au suicide tels que l'isolement, l'abus d'alcool et de drogues, mais le facteur médicamenteux est celui sur lequel le prescripteur et le patient peuvent intervenir rapidement. En conséquence, il faudrait s'assurer avec la plus grande attention que quiconque prenant un antipsychotique prend le bon médicament, à la bonne dose.

Le syndrome de sevrage

Cette question sera traitée en détail dans le chapitre 23. Ce syndrome se manifeste par une série de symptômes neurologiques et d'autres troubles. Tous les problèmes mentionnés plus haut peuvent apparaître dans une phase de sevrage : les dyskinésies, les dystonies se manifestant par des douleurs ou des spasmes, l'akathisie, l'irritabilité, l'agressivité, la tendance suicidaire et les dyskinésies tardives. D'autres symptômes peuvent apparaître tels que l'intolérance au stress, des problèmes d'appétit, des douleurs dans tout le corps -parfois même pendant le brossage des cheveux - et une labilité émotionnelle qui peuvent être pris pour un état dépressif par l'entourage.

Les effets inattendus

Un problème inattendu apparaissant avec la clozapine est l'énurésie (incontinence urinaire) qui peut affecter plus de 1 patient sur 5. L'intérêt de mentionner cet effet étrange, outre qu'il permet la mise en garde des personnes concernées par ce problème particulier, est d'attirer l'attention sur le fait que de nombreux effets étranges peuvent être liés à la prise d'un médicament. Ils ne sont pas toujours repris dans les livres de référence et peuvent ne pas être connus des soignants. Il est donc important de créer une atmosphère qui permette aux patients de parler de ce qu'ils ressentent comme effets, même de ce qui n'est en apparence pas lié au traitement, et de garder un esprit ouvert pour vérifier l'impact de la médication sur le symptôme que le patient décrit. Finalement, ces effets doivent être rapportés à la pharmacovigilance, par exemple, pour rendre compte de ce que les patients peuvent être amenés à supporter comme nouveaux problèmes du simple fait d'être mis sous médication.

les-schizonautes.fr

Un dernier exemple d'un dommage qui pourrait sembler ne pas être lié à la prise d'antipsychotiques est une perte des dents plus fréquente que dans la population générale. On pourrait penser que ces patients ont plus de chances de se retrouver dans une grande précarité, incapables de se maintenir en bonne santé physique, et donc de conserver une bonne dentition. Mais il y a aussi de bonnes raisons de penser que les antipsychotiques et les antidépresseurs pourraient contribuer à la perte des dents à causes des dyskinésies et des dystonies de la mâchoire qu'ils induisent.

LA GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Différents types de médicaments peuvent être utilisés pour gérer certains effets secondaires des antipsychotiques et notamment les anticholinergiques, les benzodiazépines, le propranolol, les psychostimulants et la tétrabénazine.

Les anticholinergiques

Les médicaments du groupe des anticholinergiques (tableau 3.1) sont souvent utilisés pour soulager les effets indésirables moteurs des antipsychotiques. Ces médicaments ont un effet antagoniste sur l'action d'un neurotransmetteur,

l'acétylcholine (ACh), en se fixant sur un type de ses récepteurs, les récepteurs muscariniques. Le médecin français Jean-Martin Charcot a été le premier à utiliser une substance anticholinergique, l'atropine, sous forme de belladone, pour traiter la maladie de Parkinson dans les années 1880. Les substances anticholinergiques ont été prescrites jusqu'à récemment pour les problèmes parkinsoniens, mais sont largement supplantées actuellement par l'utilisation de la L-dopa et des agonistes de la dopamine. Cependant, avant l'utilisation généralisée de ces derniers produits, la reconnaissance du fait que la plupart des antipsychotiques provoquaient un syndrome parkinsonien a entraîné l'utilisation des anticholinergiques en routine pour soulager leurs effets indésirables.

les-schizonantes.fr

Tableau 3.1 Les médicaments anticholinergiques

DCI	NOM DE SPÉCIALITÉ		
	FRANCE	BELGIQUE/SUISSE	CANADA/ÉTATS-DIVIS
Trihexyphénydyl (benzhexol)	Artane®	Artane(19-	Trihex®, Trihexyphen®/Artane
Benzatropine		-/-	-/Cogentln®
Orphénadrine	(Disipae)	-/-	Norflex®,
Procyclidine		Kemadrin®/	Procyclicline®/Kemadrin®
Bipéridène	Akineton® LP	Akineton®/ Akineton® et	/Akineton®
		Akineton® Retard	
DCI : dénomination commune internationale.			

La L-dopa et les agonistes dopaminergiques n'ont pas remplacé l'utilisation des médicaments anticholinergiques dans ces indications parce qu'on les a suspectés de pouvoir aggraver la schizophrénie. Il n'y a pas de preuves valables que cela soit le cas. D'autres traitements antiparkinsoniens plus récents mériteraient d'être testés dans cette indication.

À partir des années 1970, les médicaments anticholinergiques ont été prescrits de façon routinière [43] en association avec un antipsychotique dès le début du

traitement, avant même que les effets indésirables n'apparaissent. Vu les doses très élevées d'antipsychotiques prescrites à ce moment, c'était presque inévitablement le cas. Cette pratique se justifiait alors par la crainte que l'apparition de ceux-ci ne compromette l'observance thérapeutique du patient. Cela permettait également d'éviter que l'équipe soignante ou le médecin ne soient sollicités quelques heures après le début du traitement par un patient surpris par l'apparition d'une dystonie ou de tout autre symptôme inquiétant. Aujourd'hui, vu l'utilisation de doses nettement plus faibles d'antipsychotiques et de produits moins susceptibles d'induire du parkinsonisme, la prescription en routine d'anticholinergiques n'a plus de raison d'être, d'autant qu'ils ne sont pas dénués, eux mêmes, d'effets indésirables. Les plus fréquents sont repris dans l'encadré 3.1. les-schizonautes.fr

Jusqu'à récemment, la liste des effets indésirables des anticholinergiques incluait les difficultés urinaires, avec une sensation de vessie pleine inconfortable, ou éventuellement de la rétention urinaire. Mais ces symptômes sont maintenant attribués aux effets sur le système sympathique.

Encadré 3 : les effets indésirables anticholinergiques les plus fréquents –

- La sécheresse de la bouche
- La constipation
- les vertiges
- La vision trouble et le risque de glaucome chez les individus prédisposés.
- En théorie, on pourrait s'attendre à des difficultés d'érection, mais cela pose peu de problèmes en pratique.
- L'amnésie antérograde : les gens sous l'effet de ces médicaments semblent ne pas saisir et ne pas retenir ce qui se passe. Ces problèmes peuvent être comparés à ceux liés à la consommation d'alcool ou de benzodiazépines. Les personnes âgées qui prennent en association des benzodiazépines et des anticholinergiques peuvent avoir une mémoire nettement détériorée, au point de suspecter une démence.

- Les réactions dissociatives (voir le chapitre 5) :

- celles-ci peuvent inclure de la confusion et de 1 désorientation.

Il y a un certain nombre de preuves que la prise concomitante d'anticholinergiques puisse augmenter le risque de deux des complications les plus sévères du traitement par antipsychotiques : les dyskinésies tardives et le SNM.

Une autre conséquence de cette utilisation régulière et irréfléchie des anticholinergiques est l'habitude qui a été prise de traiter tous les effets indésirables des antipsychotiques avec ces médicaments alors qu'ils n'ont d'effet que sur certains d'entre eux. Ils améliorent généralement très vite la rigidité, le tremblement et les spasmes musculaires aigus. Dans la plupart des cas, l'akathisie (sauf exceptions), la plupart des dyskinésies et en particulier les dyskinésies tardives n'y répondent pas.

Durant les 30 dernières années, les effets anticholinergiques des antidépresseurs ont été considérés comme un problème. Récemment, des essais cliniques concernant l'utilisation des anticholinergiques dans la dépression ont clairement montré qu'ils ont une action antidépressive. Ce qui n'est pas si surprenant, puisqu'ils sont euphorisants.

Les psychostimulants

Les stimulants sont potentiellement utiles pour traiter les effets indésirables des antipsychotiques. Pendant des années, il était conseillé d'éviter tout particulièrement la prescription de ces médicaments chez des personnes psychotiques, parce qu'on croyait qu'ils risquaient d'aggraver leur pathologie. Grâce à la réfutation de l'hypothèse dopaminergique, il est devenu possible de ré envisager l'utilité de ces substances et d'autres agonistes dopaminergiques tels que l'amantadine. Ce groupe de médicaments sera vu en détail dans la section 4. Les psychostimulants pourraient être particulièrement bénéfiques pour traiter la démotivation induite par les antipsychotiques.

Les benzodiazépines

L'akathisie, le syndrome neuroleptique malin et certaines dystonies répondent bien aux benzodiazépines. Actuellement, dans de nombreuses unités psychiatriques, le lorazépam occupe une place qui était auparavant tenue par les anticholinergiques. Ils sont régulièrement prescrits lors de l'instauration de traitement. Cette utilisation systématique ne se justifie pas toujours mais pourrait, par pure coïncidence,

participer à la réduction de l'incidence des SNM et du développement d'aspects catatoniques chez certains patients.

Les bêtabloquants et l'isthamine

Ceux-ci sont parfois prescrits pour soulager l'akathisie [44, 45].

La tétrabénazine

La tétrabénazine est un dérivé de la réserpine qui agit au niveau présynaptique. Ceci offre deux possibilités. Premièrement, alors que ce produit est lui-même responsable de dyskinésies, de dystonies et d'akathisie, **la plupart des dystonies et des dyskinésies induites par les antipsychotiques sont améliorées par la tétrabénazine.** C'est là son indication principale. En outre, la tétrabénazine est aussi un antipsychotique qui ne cause pas de prise de poids et peut être envisagé chez les patients chez lesquels se pose ce type de problème.

les-schizonaut.es.fr

Références

- Healy, D., The creation of psychopharmacology. (2002) Harvard University Press, Cambridge, MA.
- Johnstone, E.C.; Crow, T.J.; Frith, C.D.; et al., The Northwick Park « functional » psychosis study t diagnosis and treatment, Lancetii (1988) 119-125.
- 3. Healy, D., Schizophrenia t basic, reactive, release and defect processes, Hum Psychopharm 4(5) (1990) 101-121.
- 4. Healy, D., D1 and D2 and D3, Br J Psychi atty 159 (1991) 319-324.
- 5. Chadwick, P.J.; Lowe, C.F., Measurement and modification of delusional beliefs, Br/ Clin Psychol26 (1990) 257-265.
- 6. Romme, M.A.J.; Escher, S., Accepting voices. (1994) MIND Publications, London.
- 7. Lieberman, J.A.; Stroup, T.S.; McEvoy, J.P.; et ai, Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia, N Engli Med353 (2005) 1209-1223.
- 8. Jones, P.B.; Barnes, T.E.; Davies, L.; et al., Cost utility of the latent antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUTLASS 1), Arch Gen Psychiatty63 (2006) 1079-1087.
- 9. Pilowsky, L.S.; Ring, H.; Shine, P.J.; et al., Rapid tranquillisation, Br J Psyché ab)/ 160 (1992) 831-835.
- 10 Baldessarini, R.J.; Cohen, B.M.; Teicher, M.H., Significance of antipsychotic doses and plasma levels in the pharmacological management of the psychoses, Arch Gen Psychiatty 45 (1988) 79-91.
- 11 Jusic, N.; Lader, M., Post-mortem antipsychotic drug concentrations and

unexplained deaths, *Br J Psychiatry* 165 (1994) 787-791. 12 Thompson, C., The use of high-dose antipsychotic medication, *Br J Psychiatry* 164 (1994) 448-458. 13 Farde, L.; Wiesel, F.A.; Halldin, C.; et al, Central D2 dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs, *Arch Gen Psychiatry* 45 (1988) 71-76. 14 Rifkind, A.; Doddi, S.; Karagigi, B.; et al, Dosage of haloperidol for schizophrenia, *Arch Gen Psychiatry* 48 (1991) 166-170. 15 Van Putten, T.; Marder, S.R.; Mintz, J., A controlled dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenic patients, *Arch Gen Psychiatry* 47 (1990) 754-758. 16 Wolkowitz, O.M.; Pickar, D.M., Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a review of reappraisal, *Am J Psychiatry* 148 (1991) 714-726. 17 Fink, M.; Taylor, M.A., *Catatonia*. (2003) Cambridge University Press, Cambridge. -Oster, r., Antipsychotic equivalence, in: *Pharmaceutical Journal*(1989), pp. 431-432. 19 May, P.R.; Van Putten, T.; Yale, C.; et al., Predicting individual responses to drug treatment in schizophrenia, *J Nerv Ment Dis* 162 (1976) 177-183. 20 Tranter, R.; Healy, D., Neuroleptic discontinuation syndromes, *Psychopharmacology* 2(1998) 306-311. 21 Gilbert, P.L.; Harris, J.; McAdams, L.A.; et al, Antipsychotic withdrawal in schizophrenic patients: a review of the literature, *Arch Gen Psychiatry* 52 (1995) 173-188. 22 Day, J.C.; Bentall, R.P.; Roberts, D.; et al, Attitudes towards antipsychotic medication. The impact of clinical variables and relationships with health professionals, *Arch Gen Psychiatry* 62 (2005) 717-724. 23 Sharp, H.M.; Healy, D.; Fear, C.F., Symptoms or side-effects? Methodological hazards and therapeutic principles, *Human Psychopharmacology* 13 (1998) 467-475. 24 Joukamaa, M.; Heliövaara, M.; Knekt, P.; Aromaa, A.; Partosalo, R.; Lehtinen, R., Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality, *Br J Psychiatry* 188 (2006) 122-127. 25 Saha, S.; Chant, D.; McGrath, J., A systematic review of mortality in schizophrenia, *Arch Gen Psychiatry* 64 (2007) 1123-1131. 26 Osborn, D.J.; Levy, G.; Nazareth, Z.; et al, Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database, *Arch Gen Psychiatry* 64 (2007) 242-249. 27 Beddoe, R., *Dying for a cure. A memoir of antidepressants, misdiagnosis and madness.* (2007) Random House, Sydney. 28 Watkins, J., *Healing schizophrenia. Using medication wisely.* (2006) Michelle

Anderson Publishing, Melbourne. 29 Vaughan, I., Ivan. (1986) Papermac, London. 30 Cunningham-Owens, D.G., A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs. (1999) Cambridge University Press, Cambridge. 31 Healy, D.; Farquhar, G., The immediate effects of droperidol, Hum Psychopharm 13 (1998) 113-120. 32 Healy, D.; Savage, M., Reserpine exhumed, Br' Psychiatty172 (1998) 376-378. 33 Healy, D., Sitting on it, OpenMindMarch (2000) 18. 34 King, D.J.; Burke, M.; Lucas, R.A., Antipsychotic drug-induced dysphoria, BriPsychiatty167 (1995) 480-482. 35 Jones-Edwards, G., An eye-opener, OpenMind September (1998) 12; 13,19. 36 Jones-Edwards, G., On the receiving end. New Therapist 7 (2000) 40-43. 37 Belmaker, R.H.; Wald, D., Haloperidol in normals, Br J Psychiatty131 (1977) 222-223. 38 Kendler, K.S., A medical student's experience with akathisia, AmJPsychiatty(1976) 133-454. 39 Drake, R.E.; Ehrlich, J., Suicide attempts associated with akathisia, AmiPsychiatry 142 (1985) 499-501. 40 Healy, D.; Harris, M.; Tranter, R.; et al., Lifetime suicide rates in treated schizophrenia : 1875-1924 and 1994-1998 cohorts compared, Br/ Psychiatty188 (2006) 223-228. 41 Sullivan, G.; Lukoff, D., Sexual ride effects of antipsychotic medication: evaluation and interventions, Hosp Comm Psychiatry4l (1990) 1238-1241. 42 Healy, D.; Herxheimer, A.; Menkes, D., Antidepressants and violence : Problems at the interface of medicine and law, PLoS Medicine (2006) 3; Sept, DOI : 10.1371/jnal.pmed.0030372. 43 Barnes, T.R.E., Comment on the WHO consensus statement, Br' Psyché atry156 (1990) 413-414. 44 Ayd, F.J., Lexicon of psychiatry, neurology and the neurosciences. (1995) Williams and Wilkins, Baltimore, MD. 45 Bezchlinbnyk-Butler, K.Z.; Jeffries, J.J., Clinical handbook of psychotropk drugs. (1995) Hogrefe and Huber, Toronto.