

TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRÉNIE

PROBLÉMATIQUE
SYMPTÔMES VISÉS PAR LE TRAITEMENT
PRINCIPES GÉNÉRAUX DU TRAITEMENT
LIEU DU TRAITEMENT
EXAMENS PRÉALABLES ET CONTRE-INDICATIONS
TRAITEMENT DE LA PHASE AIGÜE
NEUROLEPTISATION RAPIDE
MESURES DE CONCENTRATION PLASMATIQUE DES ANTIPSYCHOTIQUES
TRAITEMENT DE LA PHASE DE MAINTIEN
SCHIZOPHRÉNIE RÉFRACTAIRE
UTILISATION DE HAUTES DOSES OU DE MÉGADOSES D'ANTIPSYCHOTIQUES
EFFETS SECONDAIRES DES ANTIPSYCHOTIQUES
MÉDICATION ADJUVANTE
ANTIPSYCHOTIQUES ET GROSSESSE
BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Ces lignes directrices constituent une aide au traitement de la schizophrénie. Il convient de les utiliser en association avec d'autres informations, dans le contexte individuel de la relation médecin-patient.

Évidemment, ces lignes ne remplacent pas le jugement clinique. Pour établir le programme du traitement, le médecin doit donc tenir compte des caractéristiques individuelles du patient – l'histoire clinique, la réponse antérieure au traitement, la présence ou la tolérance aux effets secondaires – puisqu'elles influencent grandement le choix thérapeutique. En conséquence, les recommandations

contenues dans ce document peuvent, dans certains cas, ne pas correspondre au choix le plus approprié.

Malgré leurs limites, ces lignes directrices représentent un avantage certain : le consensus entre des experts sur l'utilisation des antipsychotiques dans la schizophrénie. Elles comprennent des recommandations concernant les examens à prescrire avant d'entamer un traitement antipsychotique, les principes généraux concernant le traitement et l'utilisation des antipsychotiques dans les phases aiguës et de maintien de la schizophrénie ainsi que dans la schizophrénie réfractaire.



1. PROBLÉMATIQUE

La pierre angulaire du traitement de la schizophrénie est le traitement antipsychotique.

La schizophrénie est une maladie souvent sévère et débilante qui apparaît habituellement à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Les symptômes initiaux sont variables et incluent le délire, les hallucinations, la désorganisation ou la pauvreté du discours ou du comportement, l'affect plat, le manque de motivation et l'apathie. Le début peut être abrupt ou insidieux.

Dans la majorité des cas, il peut exister une phase prodromique caractérisée par un retrait social graduel, une diminution de l'intérêt ou du fonctionnement à l'école ou au travail, un changement des habitudes d'hygiène ou un comportement inhabituel.

La maladie est associée à une dysfonction marquée sur les plans social et professionnel. Chez certains patients, le désordre persiste; chez d'autres, des périodes de rémission alternent avec des périodes d'exacerbation.

La pierre angulaire du traitement de la schizophrénie est le traitement antipsychotique, que les approches psychosociales viennent compléter. L'efficacité des antipsychotiques dans le traitement des phases aiguës et de maintien de la schizophrénie est bien établie.

En général, l'état de 75 % des patients traités avec des antipsychotiques s'améliore significativement en deçà de six semaines, comparativement à 25 % des patients traités avec un placebo. De plus, le taux moyen de rechutes aiguës sur une période d'une année est de 16 % chez les patients traités aux antipsychotiques, alors qu'il s'élève à 74 % chez les patients non traités.

L'inobservance du traitement antipsychotique est toutefois un problème majeur chez les personnes atteintes de schizophrénie; la fréquence varie de 7 % à 80 % selon des études réalisées respectivement auprès de patients hospitalisés ou suivis en externe. Ce taux d'inobservance est influencé de façon significative par les fréquents effets secondaires moteurs des antipsychotiques traditionnels qui nuisent au fonctionnement et à la qualité de vie des patients. Heureusement, de nouveaux antipsychotiques entraînant moins d'effets secondaires extrapyramidaux ont été mis sur le marché récemment. Combinés à la possibilité d'une réduction des déficits cognitifs associés à la maladie, ils amènent une amélioration de l'observance et une nouvelle dimension au traitement de la schizophrénie.

L'inobservance du traitement antipsychotique est toutefois un problème majeur chez les personnes atteintes de schizophrénie.

2. SYMPTÔMES VISÉS PAR LE TRAITEMENT

Les symptômes de la schizophrénie sont généralement divisés en trois catégories :

- les symptômes positifs, parmi lesquels on note les délires, les hallucinations et l'agitation;
- les symptômes de désorganisation, qui comprennent une confusion dans la pensée et la parole ainsi qu'un comportement et des perceptions désorganisés;
- les symptômes négatifs, incluant l'alogie, l'apathie, l'anhédonie, l'isolement social, un manque de motivation ainsi qu'un aplatissement de l'affect. Ces symptômes négatifs sont néanmoins insidieux et non spectaculaires, ce qui contribue souvent à retarder la demande de consultation.

Le but général du traitement consiste donc à réduire la fréquence, la sévérité et les conséquences psychosociales des épisodes aigus et à maximiser le fonctionnement psychosocial du patient entre les phases aiguës.

3. PRINCIPES GÉNÉRAUX DU TRAITEMENT

Lorsque cela est possible, le plan de traitement devrait mettre à contribution le patient et sa famille dans une perspective de collaboration avec une équipe multidisciplinaire (médecins, infirmiers, travailleurs sociaux, ergothérapeutes, psychologues, etc.).

Le traitement comme tel vise à réduire la mortalité et la morbidité reliées à la schizophrénie. Le but général du traitement consiste donc à réduire la fréquence, la sévérité et les conséquences psychosociales des épisodes aigus et à maximiser le fonctionnement psychosocial du patient entre les phases aiguës.

Les mesures suivantes sont donc essentielles à la thérapie :

- établir et maintenir une alliance thérapeutique avec le patient;
- surveiller l'état psychique du patient;
- informer le patient sur ce qu'est la schizophrénie et son traitement;
- déterminer le besoin d'une médication et offrir un plan de traitement complet;
- optimiser la fidélité au traitement;
- accroître la compréhension des effets psychosociaux;
- aider à reconnaître les symptômes prodromiques et les épisodes aigus;
- améliorer la communication entre le patient et sa famille, et répondre aux questions des proches;
- faciliter l'accès à des ressources médicales, communautaires et psychosociales.

4. LIEU DU TRAITEMENT

L'approche privilégiée sera le traitement du patient en ambulatoire.

Lorsqu'une hospitalisation est indiquée, de une à six semaines suffisent généralement à réduire les symptômes du patient.

Les examens suivants doivent être considérés : une formule sanguine complète, un bilan hépatique, ainsi qu'un électrocardiogramme chez les femmes de plus de 40 ans et les hommes de plus de 30 ans.

Lorsqu'il y a exacerbation de la maladie, le médecin doit évaluer les risques et les bénéfices des différents lieux où peut se dérouler le traitement. Il doit ainsi prendre en considération les besoins particuliers du patient, le fonctionnement familial, le soutien social, la préférence du patient et de ses proches ainsi que les ressources thérapeutiques disponibles dans la communauté. Évidemment, le traitement doit se dérouler dans le cadre le moins restrictif possible pour le patient. En conséquence, l'approche privilégiée sera le traitement du patient en ambulatoire.

Les indications d'hospitalisation incluent généralement : le patient à risque de faire des gestes dangereux pour lui ou pour les autres, le patient incapable de prendre soin de lui-même, celui qui nécessite une supervision constante ainsi que le patient présentant une condition médicale ou psychiatrique concomitante qui rend le traitement en externe inefficace ou non sécuritaire. Lorsqu'une hospitalisation est indiquée, de une à six semaines suffisent généralement à réduire les symptômes du patient, à identifier les éléments de stress situationnels ou environnementaux et à évaluer les besoins du patient et l'observance au traitement pour la période qui suivra l'hospitalisation.

5. EXAMENS PRÉALABLES ET CONTRE-INDICATIONS

Même s'ils provoquent de nombreux effets secondaires, les agents antipsychotiques présentent un rapport bénéfices/risques remarquablement élevé. Avant de les utiliser, il est recommandé de procéder à un examen physique complet. Selon le choix de l'antipsychotique et l'état de santé du malade, les examens suivants doivent être considérés : une formule sanguine complète, un bilan hépatique, ainsi qu'un électrocardiogramme chez les femmes de plus de 40 ans et les hommes de plus de 30 ans. Toutefois, en situation d'urgence, il est possible d'administrer un antipsychotique (sauf la clozapine) sans pratiquer d'examen physique ni effectuer d'examens de laboratoire préalables.

Avant d'entamer un traitement aux antipsychotiques, il est toujours important également d'identifier les contre-indications majeures. Voici les principales :

- antécédents de réaction allergique grave à un antipsychotique;
- possibilité d'une interaction significative avec d'autres déprimeurs du système nerveux central (alcool, opiacés, barbituriques, benzodiazépines à hautes doses, par exemple);
- atteinte cardiaque sévère;
- risque élevé de convulsions;
- glaucome à angle aigu, surtout si l'antipsychotique prescrit a une forte activité anticholinergique;
- maladie hépatique aiguë;
- dyscrasie sanguine.

6. TRAITEMENT DE LA PHASE AIGUË

Dès les premiers essais cliniques avec des antipsychotiques, on a constaté que ces agents constituaient la pierre angulaire du traitement de la schizophrénie. Chez le patient présentant un premier épisode psychotique, un retard dans le début du traitement antipsychotique peut influencer de façon négative l'évolution de la maladie et favoriser le développement d'une résistance pharmacologique. Il est donc important d'intervenir le plus rapidement possible, soit dès que le diagnostic est établi.

Si le patient a déjà bien réagi à un antipsychotique, cet agent devrait lui être prescrit à nouveau. Les antipsychotiques traditionnels ont tous une efficacité équivalente lorsqu'ils sont administrés à des doses équivalentes.

L'algorithme 1 (voir à la page 17) présente le traitement de la schizophrénie au cours d'une phase aiguë. Le choix de l'antipsychotique repose généralement sur son profil d'effets secondaires et sur la connaissance des symptômes du patient. La majorité des auteurs suggèrent de commencer le traitement avec un agent antipsychotique atypique ou avec des agents antipsychotiques traditionnels de forte puissance.

ANTIPSYCHOTIQUES TRADITIONNELS

Les antipsychotiques traditionnels de faible puissance peuvent provoquer de la sédation, ce qui incommode le patient et rend l'évaluation de ce dernier encore plus difficile. Il est donc préférable de prescrire un antipsychotique traditionnel de forte puissance. Même chez les patients agités, plusieurs études ont montré que l'efficacité des antipsychotiques non sédatifs était semblable à celle des antipsychotiques sédatifs administrés à hautes doses. Dans certaines situations,

comme dans les cas de jeunes hommes ayant des antécédents de parkinsonisme, de dystonie ou d'akathisie induits par des agents antipsychotiques puissants, il est préférable d'utiliser des agents antipsychotiques de puissance modérée.

Une dose trop faible d'antipsychotique ne permet pas un traitement adéquat, alors qu'une dose trop élevée augmente de façon significative les risques d'effets secondaires. En général, la dose employée ne permet pas de prédire quelle sera la réponse clinique, qui est étroitement liée aux variations individuelles de l'absorption et du métabolisme des antipsychotiques.

L'analyse d'études sur le dosage des antipsychotiques traditionnels indique qu'en deçà de 300 mg/jour d'équivalents de chlorpromazine, la médication n'est pas plus efficace qu'un placebo. En général, des doses de 400 mg/jour à 900 mg/jour d'équivalents de chlorpromazine suffisent pour une majorité de patients.

Avant de choisir un agent antipsychotique, le médecin doit considérer quelle sera la voie privilégiée d'administration de la médication. Si le patient est un candidat pour une médication à longue action, le praticien prescrira la forme orale initialement, puis il passera à la forme dépôt à action prolongée.

ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES*

De nouveaux antipsychotiques se sont montrés aussi efficaces, tout en causant moins d'effets secondaires extrapyramidaux que les antipsychotiques traditionnels, lorsqu'ils sont administrés aux doses recommandées. Ces antipsychotiques, dits atypiques, diffèrent des antipsychotiques traditionnels en raison de leur profil d'affinités avec les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques.

Si le patient a déjà bien réagi à un antipsychotique, cet agent devrait lui être prescrit à nouveau. Les antipsychotiques traditionnels ont tous une efficacité équivalente lorsqu'ils sont administrés à des doses équivalentes.

La majorité des auteurs suggèrent de commencer le traitement avec un agent antipsychotique atypique ou avec des agents antipsychotiques traditionnels de forte puissance.

* Les antipsychotiques atypiques comprennent, au moment de publier ces lignes directrices, la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine et la clozapine; bientôt, la ziprazidone s'ajoutera à cette liste.

Une fois la dose thérapeutique atteinte, le patient devrait être traité pendant deux à trois semaines avant que des changements majeurs soient apportés à la médication.

Chez les patients anxieux et agités, il est recommandé d'ajouter une benzodiazépine, pour réduire le besoin de doses élevées d'antipsychotiques.

Bien que ces médicaments présentent certains avantages (moins d'effets secondaires extrapyramidaux, possibilité d'effets bénéfiques sur les symptômes négatifs de la schizophrénie), divers inconvénients peuvent limiter leur utilisation : absence de forme parentérale, coûts élevés, possibilité de développer de la dyskinesie tardive, gain pondéral, entre autres.

DÉBUT DU TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Une prise fractionnée de la médication antipsychotique est généralement recommandée en début de traitement, mais elle est subséquemment maximisée au coucher pour faciliter l'observance au traitement. Chez les patients en phase aiguë ayant déjà été exposés à un traitement antipsychotique et qui présentent un tableau d'agitation/agressivité, l'arrivée récente de l'acétate de zuclopenthixol, administré sous forme injectable et dont l'effet dure de deux à trois jours, offre, en situation d'urgence, des avantages potentiels à la fois pour eux et pour l'équipe soignante.

Une fois la dose thérapeutique atteinte, le patient devrait être traité pendant deux à trois semaines avant que des changements majeurs soient apportés à la médication. Durant cette phase de traitement, il est important que le médecin évite d'accroître les doses de façon prématurée ou de modifier le traitement initial. Le tableau 1 (*voir à la page 20*) présente les doses quotidiennes usuelles d'agents antipsychotiques administrés dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

Chez les patients anxieux et agités, il est recommandé d'ajouter une benzodiazépine, pour réduire le besoin de doses élevées d'antipsychotiques. Le médecin doit être vigilant afin de distinguer l'anxiété ou l'agitation psychotique de l'akathisie, qui nécessite un tout autre traitement. Une forte proportion de patients atteints de schizophrénie, qu'ils soient hospitalisés ou suivis en externe, reçoivent une médication benzodiazépinique sur une base chronique. Bien que l'introduction d'une benzodiazépine chez ces patients s'accompagne d'un risque élevé de tolérance et de dépendance physique et psychologique (ce qui complique considérablement le sevrage), le recours à ces agents est souvent nécessaire et bénéfique.

S'il constate l'apparition de certains effets secondaires ou une réponse clinique inadéquate, le médecin peut ajouter d'autres médicaments à la médication antipsychotique, par exemple, des médicaments traitant les effets secondaires extrapyramidaux. La décision concernant l'utilisation de ces médicaments dépend de la sévérité des effets secondaires et du degré de détresse qui y est lié. En premier lieu toutefois, il doit envisager la réduction de la dose de l'antipsychotique.

Bien que l'évaluation de la dose minimale efficace soit un processus empirique, le médecin est encouragé à utiliser des grilles validées, tels le Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) et le Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), afin de quantifier la sévérité des symptômes.

7. NEUROLEPTISATION RAPIDE

Pendant les décennies 1970 et 1980, la neuroleptisation rapide jouissait d'une grande popularité. Même si les recherches sur ce type de traitement se poursuivaient, d'autres études avaient déjà montré l'efficacité équivalente de doses usuelles d'antipsychotiques (500 mg d'équivalent de chlorpromazine ou 10 mg d'équivalent d'halopéridol par jour). De plus, la quasi-totalité des études comparant la neuroleptisation rapide ou l'emploi de hautes doses d'antipsychotiques à l'utilisation de doses usuelles montraient l'absence de bienfaits additionnels sur l'évolution clinique du patient.

En plus d'être associée à plus d'effets secondaires indésirables, la neuroleptisation rapide ne permet pas de raccourcir le délai de réponse thérapeutique de quatre à six semaines, qui est généralement requis pour tout antipsychotique, indépendamment de l'augmentation rapide du dosage. Chez le patient agité, l'ajout d'une benzodiazépine peut induire la sédation désirée, ce qui évite la prescription de hautes doses d'antipsychotiques.

La neuroleptisation rapide ne permet pas de raccourcir le délai de réponse thérapeutique de quatre à six semaines, qui est généralement requis pour tout antipsychotique.

8. MESURES DE CONCENTRATION PLASMATIQUE DES ANTIPSYCHOTIQUES

Malgré la rareté des laboratoires offrant des analyses et bien que peu de médecins y aient recours, il pourrait être utile en clinique de procéder à la détermination de la concentration plasmatique d'un antipsychotique, et ce, pour les raisons suivantes :

- lorsque le patient ne réagit pas à des doses habituellement adéquates d'un antipsychotique;
- lorsqu'il est difficile pour le médecin de déterminer si les effets secondaires proviennent des symptômes ou de la médication;
- lorsque la médication antipsychotique combinée à un autre médicament modifie la pharmacocinétique;
- lorsque le patient est très jeune ou très âgé, ou que sa condition médicale influence la pharmacocinétique de la médication;
- lorsqu'une inobservance au traitement est suspectée;
- lorsque le patient rechute fréquemment durant la phase de maintien.

Malgré la rareté des laboratoires offrant des analyses et bien que peu de médecins y aient recours, il pourrait être utile en clinique de procéder à la détermination de la concentration plasmatique d'un antipsychotique.

9. TRAITEMENT DE LA PHASE DE MAINTIEN

ÉVALUATION AU COURS DE LA PHASE DE MAINTIEN

Durant cette phase, le traitement vise à assurer le maintien, voire l'amélioration, du fonctionnement et de la qualité de vie du patient, le contrôle des symptômes positifs ou négatifs, ainsi que le maintien des effets secondaires au minimum.

Le suivi du patient dépend de son état fonctionnel et psychosocial ainsi que du traitement administré. Le patient utilisant une médication intramusculaire à longue action est généralement revu chaque mois. Par contre, celui qui reçoit de la clozapine devrait être évalué de façon hebdomadaire, ou aux deux semaines après 26 semaines de traitement. Certaines grilles peuvent aider le praticien dans le suivi et l'évaluation de la personne atteinte de schizophrénie, par exemple l'Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) pour l'évaluation de la dyskésie tardive, ou le PANSS et le BPRS pour le monitoring de la psychopathologie.

ANTIPSYCHOTIQUES DANS LA PHASE DE MAINTIEN

La difficulté de prédire une dose antipsychotique optimale pendant la phase aiguë persiste durant la phase de maintien. Environ 50 % des patients traités rechutent de façon abrupte sans manifestations prodromiques. Chaque mois, environ 10 % des personnes atteintes de schizophrénie et qui ne sont pas traitées rechutent; ce taux atteint 100 % dans les trois ans suivant l'arrêt de la médication antipsychotique.

Les recommandations minimales actuelles quant à la durée du traitement antipsychotique de maintien dans la schizophrénie sont de un à deux ans pour les patients ayant leur premier épisode de la maladie, de deux à cinq ans pour les patients ayant eu deux épisodes et d'au moins cinq ans pour les patients ayant des antécédents de plus de deux épisodes. Le traitement sera d'une

durée indéfinie si le diagnostic est confirmé par de multiples récurrences ou des symptômes persistants.

Les premiers trois à six mois suivant un épisode aigu constituent une période de stabilisation du traitement antipsychotique. Les patients dont l'état mental continue de demeurer stable peuvent bénéficier d'une réduction graduelle de la dose de maintien. Ces recommandations sont basées sur des études contrôlées avec placebo dont la durée ne s'étend pas au-delà de cinq ans. Néanmoins, des études d'interruption du traitement antipsychotique, réalisées en ambulatoire, suggèrent que le risque de rechute demeure élevé même après cinq ans de thérapie de maintien. Conséquemment, les recommandations présentées ci-dessus constituent des durées minimales de traitement d'entretien; le rapport bénéfices/risques de la médication doit faire l'objet d'une réévaluation périodique. Par ailleurs, il est recommandé de continuer de façon indéfinie le traitement antipsychotique chez les patients présentant une histoire suicidaire sérieuse ou un comportement agressif ou violent.

Le tableau 1 (voir à la page 20) présente les doses quotidiennes usuelles des agents antipsychotiques administrés durant la phase de maintien de la schizophrénie chez l'adulte. La prescription de doses minimales efficaces résulte d'études longitudinales récentes qui ont démontré une association significative entre le risque de développer de la dyskésie tardive, la dose totale cumulative d'antipsychotiques et la durée d'exposition au traitement (à l'exception de patients âgés nouvellement exposés aux antipsychotiques et chez qui le risque de dyskésie tardive est également accru).

Pour plusieurs patients, particulièrement ceux présentant une longue histoire d'inobservance au traitement, la médication à longue action serait préférable durant cette phase.

La durée du traitement antipsychotique de maintien dans la schizophrénie est de un à deux ans pour les patients ayant leur premier épisode de la maladie, de deux à cinq ans pour les patients ayant eu deux épisodes et d'au moins cinq ans pour les patients ayant des antécédents de plus de deux épisodes. Le traitement sera d'une durée indéfinie si le diagnostic est confirmé par de multiples récurrences ou des symptômes persistants.

L'algorithme 2 (voir à la page 18) donne au clinicien les informations nécessaires pour le traitement de maintien de la schizophrénie. L'emploi d'une dose minimale efficace d'antipsychotique peut amener une amélioration du fonctionnement psychosocial et occupationnel du patient et réduire significativement les effets secondaires extrapyramidaux et les autres effets subjectifs tels que la dysphorie. Ces derniers contribuent significativement à l'inobservance au traitement antipsychotique et, de là, à la survenue de rechutes.

Il est important de souligner qu'une dose trop faible d'antipsychotique accentue également le risque de rechutes. Toutefois, si un traitement à faible dose est employé, il est possible de réduire ce risque avec un suivi plus serré du patient. De plus, les doses minimales d'entretien recommandées ci-dessus et au tableau 1 sont fournies à titre indicatif seulement; des doses d'entretien plus élevées sont souvent nécessaires.

Pour le sevrage, il faut prendre toutes les précautions nécessaires, en réduisant graduellement la dose avec des réévaluations fréquentes, afin d'éviter les rechutes éventuelles. Dans ce contexte, le médecin doit informer le patient et ses proches afin qu'ils soient en mesure d'identifier rapidement les symptômes initiaux de récurrence. Le programme de traitement doit être planifié de telle sorte que le patient et ses proches puissent rapidement obtenir de l'aide dès l'apparition des symptômes initiaux d'une récurrence, et que des mesures thérapeutiques de soutien soient envisagées.

Les *drug holidays*, ou thérapies antipsychotiques intermittentes, furent suggérées initialement pour réduire les risques de dyskinésie tardive. Cette stratégie, qui offre peu d'avantages, expose le patient à des risques élevés de rechute et peut même accroître les risques de dyskinésie tardive persistante.

L'emploi d'une dose minimale efficace d'antipsychotiques peut amener une amélioration du fonctionnement psychosocial et occupationnel du patient et réduire significativement les effets secondaires extrapyramidaux et les autres effets subjectifs tels que la dysphorie.

10. SCHIZOPHRÉNIE RÉFRACTAIRE

De 10 % à 30 % des personnes atteintes de schizophrénie ne réagissent pas adéquatement au traitement antipsychotique. Cette résistance pharmacologique au traitement antipsychotique est habituellement le fait des patients qui n'ont pas bien réagi à au moins deux essais distincts avec deux antipsychotiques de classes chimiques différentes, chacun administré à des doses thérapeutiques équivalentes à au moins 1000 mg/jour de chlorpromazine, pendant au minimum six semaines.

Toutefois, et bien que cette situation soit peu fréquente en clinique, il est possible que des patients considérés comme «résistants» aux antipsychotiques traditionnels ou atypiques après quatre à six semaines de traitement, ne le soient plus après une période de traitement de trois à six mois.

C'est la clozapine qui a démontré le plus d'efficacité confirmée dans la schizophrénie réfractaire. La clozapine est un agent antipsychotique dibenzodiazépinique atypique en raison de son faible potentiel à induire des symptômes extrapyramidaux, de sa faible affinité avec les récepteurs dopaminergiques D-2, et de sa haute affinité avec les récepteurs dopaminergiques D-4. Toutefois, son coût élevé et son profil d'effets secondaires limitent son utilisation. De plus, le risque accru d'agranulocytose requiert un contrôle hématologique hebdomadaire pendant les 26 premières semaines de traitement, et un contrôle bimensuel par la suite.

Il est possible d'entamer le traitement à la clozapine en externe, mais cela requiert une titration très graduelle du dosage ainsi qu'un suivi serré du patient.

C'est la clozapine qui a démontré le plus d'efficacité confirmée dans la schizophrénie réfractaire.

Tant pour la clozapine que pour la rispéridone, l'olanzapine ou la quétiapine, la durée de traitement recommandée, chez les patients résistants aux antipsychotiques tra-

ditionnels, est de trois à six mois. Par la suite, il est important de réévaluer tous les six mois la poursuite ou l'arrêt du traitement.

L'utilisation de hautes doses ou de mégadoses d'antipsychotiques (> 80 mg d'halopéridol ou > 4000 mg de chlorpromazine) ne doit pas être envisagée sur une base régulière.

11. UTILISATION DE HAUTES DOSES OU DE MÉGADOSES D'ANTIPSYCHOTIQUES

L'utilisation de hautes doses ou de mégadoses d'antipsychotiques (> 80 mg d'halopéridol ou > 4000 mg de chlorpromazine) peut être bénéfique chez certains patients résistants aux traitements habituels, mais elle n'est pas recommandée pour la vaste majorité des patients et ne doit pas être envisagée sur une base régulière.

L'utilisation à long terme de hautes doses d'antipsychotiques est associée à une augmentation des effets secondaires, à des troubles de comportement accrus, à une aggravation de symptômes négatifs secondaires et à une atteinte du fonctionnement social.

12. EFFETS SECONDAIRES DES ANTIPSYCHOTIQUES

Les antipsychotiques provoquent principalement les effets secondaires suivants.

SÉDATION

Cet effet secondaire survient particulièrement avec des antipsychotiques traditionnels de faible puissance, mais aussi avec l'olanzapine et la clozapine. Il est souvent prononcé dans la phase initiale du traitement. La majorité des patients développent graduellement une tolérance aux effets sédatifs et peuvent continuer la médication. Quand la sédation persiste et cause de la somnolence durant le jour, il faut réduire la dose ou changer d'antipsychotique.

EFFETS ANTICHOLINERGIQUES ET ADRÉNERGIQUES

Les effets anticholinergiques des antipsychotiques incluent la sécheresse de la bouche, une vision trouble, la constipation, la tachycardie, la rétention urinaire et l'hypersalivation. Ils apparaissent au cours du traitement chez 10 % à 50 % des patients. Tous les antipsychotiques peuvent produire des effets

anti-adrénergiques qui se traduisent par une hypotension orthostatique provoquant des chutes qui peuvent être très morbides chez les patients âgés. Cependant, la majorité de ces effets secondaires sont légers et tolérés par le patient.

EFFETS EXTRAPYRAMIDAUX

Il y a trois types d'effets secondaires extrapyramidaux :

- **le parkinsonisme** (rigidité, akinésie, tremblements), qui survient chez 20 % des patients traités avec des antipsychotiques. Ce symptôme induit par la médication doit être clairement distingué des symptômes négatifs de la schizophrénie. Le traitement de choix consiste à réduire, si possible, la dose de l'antipsychotique ou à utiliser des antiparkinsoniens;
- **la dystonie**, qui est caractérisée par une contraction spastique des muscles, répond rapidement à l'administration de médicaments anticholinergiques;

- **l'akathisie**, qui se manifeste par l'irrésistible urgence de bouger certaines parties du corps. La forme la plus commune consiste en la difficulté de rester assis pour plus de quelques minutes. Cet effet secondaire est extrêmement désagréable pour le patient et est fréquemment la cause d'inobservance au traitement. Comme il a été mentionné précédemment, le médecin doit distinguer l'akathisie de l'agitation. Le traitement de choix consiste ici aussi à réduire si possible la dose de l'antipsychotique ou à utiliser un antiparkinsonien, un bêtabloquant ou une benzodiazépine.

DYSKINÉSIE TARDIVE

La dyskinesie tardive survient chez environ 20 % des patients traités avec des antipsychotiques traditionnels. Heureusement, celle-ci est peu sévère dans la plupart des cas. Lorsque des symptômes dyskinétiques sont identifiés, le médecin doit effectuer un examen neurologique complet et réviser l'histoire familiale afin d'éliminer toute autre cause potentielle. Si le patient est en rémission ou en phase de maintien de sa maladie, le traitement consiste à réduire graduellement la dose de l'antipsychotique traditionnel ou à changer la médication pour un autre antipsychotique. La dose peut être réduite graduellement de 50 % sur une période d'environ quatre mois.

Si la dyskinesie tardive est légère et d'apparition récente, l'essai de vitamine E à raison de 1200 à 1600 u.i./jour, pour une période de huit semaines, peut être mené. Certaines études ont rapporté que la clozapine pouvait être efficace dans le traitement des formes modérées à sévères de dyskinesie tardive, plus particulièrement lorsqu'elle est associée à une dystonie tardive.

AUTRES EFFETS SECONDAIRES

D'autres effets secondaires peuvent survenir en cours de traitement :

- **les convulsions** : les antipsychotiques peuvent abaisser le seuil convulsif et, par conséquent, produire des convulsions généralisées. La fréquence des convulsions est liée à la dose utilisée. La clozapine comporte le plus grand risque;
- **les effets endocriniens** : la plupart des antipsychotiques traditionnels accroissent la sécrétion de prolactine et une galactorrhée peut survenir chez jusqu'à 30 % des patients traités. Les antipsychotiques atypiques (rispéridone et olanzapine) induisent une galactorrhée chez moins de 2 % des patients. Une aménorrhée peut atteindre jusqu'à 20 % des femmes. Une gynécomastie peut également apparaître chez l'homme;
- **un gain pondéral** : le gain pondéral est un effet secondaire très fréquent. Il peut atteindre plus de 30 % des patients traités et est lié à l'utilisation de presque tous les antipsychotiques;
- **les troubles sexuels** : des troubles érectiles ou éjaculatoires, une perte de la libido et de l'anorgasmie peuvent survenir;
- **les réactions allergiques et les perturbations hépatiques** : de rares réactions allergiques peuvent apparaître; les enzymes hépatiques peuvent augmenter;
- **les effets ophtalmologiques** : avec les antipsychotiques traditionnels de faible puissance, administrés de façon chronique, des opacités cornéennes et, plus rarement, des rétinoopathies pigmentaires peuvent survenir;
- **les effets hématologiques** : les antipsychotiques, particulièrement la clozapine, peuvent causer une agranulocytose; l'administration de la clozapine requiert en conséquence un contrôle hématologique régulier;
- **des étourdissements avec ou sans hypotension orthostatique** : des étourdissements peuvent apparaître avec ou sans hypotension orthostatique confirmée.

SYNDROME NEUROLEPTIQUE MALIN

Le syndrome neuroleptique malin, rare, apparaît habituellement dans les premières semaines de traitement. Il est caractérisé par la triade : rigidité, hyperthermie et instabilité autonome (incluant l'hypertension et la tachycardie). Le syndrome neuroleptique malin peut s'avérer fatal chez 5 % à 20 % des patients présentant cette condition, si un

traitement correctif n'est pas entrepris rapidement. Le traitement consiste d'abord à cesser les antipsychotiques et à stabiliser l'état hémodynamique. En conséquence, le patient devrait être orienté sans délai vers l'urgence médicale pour surveillance. Une hospitalisation aux soins intensifs peut s'avérer nécessaire.

13. MÉDICATION ADJUVANTE

L'ajout de médicaments adjuvants pour potentialiser la réponse thérapeutique à un antipsychotique est une stratégie souvent utilisée chez des patients réfractaires ou partiellement résistants aux antipsychotiques. L'addition d'une benzodiazépine sert surtout à diminuer l'anxiété et l'agitation du patient, mais son sevrage est souvent difficile. Cet ajout peut tempérer le besoin d'augmenter rapidement le dosage d'antipsychotiques, surtout en début de traitement. Le lithium peut réduire les symptômes psychotiques et l'agitation chez plusieurs patients. Un antidépresseur à faible dose, de préférence un inhibiteur sélectif de la recaptation de la sérotonine (ISRS), avec une surveillance attentive des interactions, permet d'améliorer

tant un tableau dépressif que des symptômes négatifs persistants. L'ajout d'un ISRS peut cependant augmenter significativement le taux plasmatique du neuroleptique et les symptômes extrapyramidaux tels que l'akathisie. Cela peut également accentuer ou démasquer une dyskinésie tardive. Finalement, les agents anticonvulsivants sont associés à une amélioration clinique, surtout en présence d'une psychose persistante accompagnée de troubles du comportement, d'impulsivité ou d'agressivité. La carbamazépine ou l'acide valproïque peuvent être combinés avec tout agent antipsychotique, sauf pour la carbamazépine qui est formellement contre-indiquée avec la clozapine.

14. ANTIPSYCHOTIQUES ET GROSSESSE

Plusieurs études ont évalué l'effet des antipsychotiques durant la grossesse, notamment la chlorpromazine et l'halopéridol. Elles ont démontré qu'il fallait cesser cette médication ou la réduire au minimum pour de brèves périodes, surtout durant le premier trimestre, car elle traverse la barrière placentaire. Par ailleurs, les métabolites des antipsycho-

tiques, plus particulièrement les phénothiazines, ont des demi-vies très prolongées. Il faut donc prévoir la cessation ou la réduction de la médication plusieurs semaines à l'avance. De plus, durant le premier trimestre, les médicaments antiparkinsonniens ne devraient pas être prescrites.

CONCLUSION

Ces lignes directrices ont présenté de façon succincte le consensus établi entre experts concernant l'utilisation des antipsychotiques dans la schizophrénie. En conclusion, il importe d'insister sur les éléments suivants :

- Les objectifs du traitement sont de soulager la souffrance du patient, de prévenir les blessures, de contrôler les comportements inadéquats, de supprimer ou de réduire les symptômes, d'effectuer un retour au plus haut niveau de fonctionnement possible, d'établir une collaboration avec le patient et ses proches, et de prévoir le suivi à court et à long termes.
- Le lieu du traitement doit être le moins restrictif possible tout en étant sécuritaire; il doit favoriser l'efficacité du traitement effectué en collaboration avec les proches et les intervenants.
- Un examen physique et des analyses pertinentes de laboratoire (comme le dépistage de drogues) constituent les préalables à tout traitement de la schizophrénie; ils permettent d'éliminer des conditions médicales pouvant mimer la schizophrénie et de dépister des conditions comorbides.
- Les antipsychotiques sont indiqués dans tous les épisodes aigus; il convient d'établir la dose minimale efficace.
- La neuroleptisation rapide n'est pas recommandée.
- L'utilisation de hautes doses ou de mégadoses n'est pas recommandée.
- Le suivi comporte l'évaluation de l'observance au traitement, des symptômes, des effets secondaires, et du niveau de fonctionnement. Le suivi doit également comprendre le *counselling* quant aux habitudes de vie.

Les antipsychotiques sont indiqués dans tous les épisodes aigus; il convient d'établir la dose minimale efficace.

La neuroleptisation rapide n'est pas recommandée.

L'utilisation de hautes doses ou de mégadoses n'est pas recommandée.

RECOMMANDATIONS – PHASE AIGUË

A. CHOISIR UN ANTIPSYCHOTIQUE

	1 ^{ER} ÉPISODE SYMPTÔMES POSITIFS	1 ^{ER} ÉPISODE SYMPTÔMES NÉGATIFS	1 ^{ER} ÉPISODE EXACERBATION AIGUË
1^{re} ligne	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotique atypique* ou • Antipsychotique traditionnel de forte puissance 	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotique atypique ou • Antipsychotique traditionnel de forte puissance 	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotique atypique ou • Antipsychotique traditionnel de forte puissance
2^e ligne	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotique traditionnel de puissance modérée ou faible 	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotique traditionnel de puissance modérée ou faible 	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotique traditionnel de puissance modérée ou faible

* Au moment de publier ce document, les antipsychotiques atypiques comprennent : la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine et la clozapine; bientôt, la ziprazidone s'ajoutera à cette liste.

B. AGENTS ADJUVANTS POUR CONTRÔLER L'AGITATION ET L'INSOMNIE**

1^{er} choix	<ul style="list-style-type: none"> • Prescrire une benzodiazépine
2^e choix	<ul style="list-style-type: none"> • Accroître les doses de l'antipsychotique • Ajouter temporairement un antipsychotique traditionnel de faible puissance (plus sédatif)

** Il est important d'évaluer l'origine de l'agitation ou de l'insomnie : est-ce lié le plus probablement à la condition psychotique du patient ou à d'autres causes (akathisie, condition médicale aiguë, etc.) ?

C. RÉPONSE INADÉQUATE AU TRAITEMENT*** AVEC DES ANTIPSYCHOTIQUES TRADITIONNELS

1^{er} choix	<ul style="list-style-type: none"> • Changer pour un antipsychotique atypique (autre que la clozapine) ou pour un autre antipsychotique traditionnel
2^e choix	<ul style="list-style-type: none"> • Changer pour la clozapine si au moins deux essais avec des antipsychotiques traditionnels ou atypiques ont été infructueux.

*** Après une utilisation à dose thérapeutique pour une durée minimale de 3 à 6 semaines.

D. HOSPITALISATION DU PATIENT EN PHASE AIGUË

DURÉE MOYENNE D'HOSPITALISATION POUR CONTRÔLER LES SYMPTÔMES AIGUS	CONTACT TÉLÉPHONIQUE ET/OU RENCONTRE AVEC LES PROCHES OU LES INTERVENANTS
De 1 à 6 semaines	Dans la première semaine

RECOMMANDATIONS – PHASE DE MAINTIEN

A. MÉDICATION

CHOIX DE LA THÉRAPIE
<ul style="list-style-type: none"> • Choisir la médication et la voie d'administration afin d'accroître la fidélité au traitement et de réduire les effets secondaires, en utilisant des doses minimales efficaces
DURÉE DE LA THÉRAPIE
<ul style="list-style-type: none"> • De 12 à 24 mois de rémission pour un premier épisode psychotique • De 2 à 5 ans de rémission pour un deuxième épisode psychotique • Plus de 5 ans de rémission pour un troisième épisode psychotique ou plus • Pour une période indéfinie si le diagnostic est confirmé par de multiples récurrences ou des symptômes persistants • Les <i>drug holidays</i> ou les approches intermittentes ne sont plus recommandées
SEVRAGE GRADUEL
<ul style="list-style-type: none"> • Réduction graduelle à des intervalles de 2 à 4 semaines

B. VISITES EN EXTERNE

À ÉVALUER PÉRIODIQUEMENT	EN CAS D'ÉVALUATION POSITIVE
<ul style="list-style-type: none"> • La présence de symptômes aigus 	<ul style="list-style-type: none"> • Accroître la dose de l'antipsychotique ou changer d'antipsychotique
<ul style="list-style-type: none"> • La présence de problèmes psychosociaux • Le niveau de fonctionnement social et la qualité de vie 	<ul style="list-style-type: none"> • Au besoin, orienter le patient vers un travailleur social ou un autre intervenant psychosocial
<ul style="list-style-type: none"> • La réponse au traitement et l'observance 	<ul style="list-style-type: none"> • Au besoin, orienter le patient vers le Centre de jour de l'hôpital ou des cliniques spécialisées
<ul style="list-style-type: none"> • Les habitudes de vie (toxicomanie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Au besoin, diriger le patient vers un programme de désintoxication
<ul style="list-style-type: none"> • Les effets secondaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Traiter selon les recommandations des tableaux D-2 et D-3
<p>Donner des conseils et du soutien pour une meilleure hygiène de vie</p>	

C. INTERVENTIONS POUR AMÉLIORER L'OBSERVANCE AU TRAITEMENT (PAR ORDRE DE PRIORITÉ)

<ol style="list-style-type: none"> 1. Établir la dose minimale efficace pour réduire les effets secondaires 2. Traiter avec vigueur les symptômes extrapyramidaux 3. Changer pour un antipsychotique atypique si les effets extrapyramidaux sont en cause dans l'observance au traitement 4. En cas d'inobservance, il est recommandé de changer pour des formes injectables à longue action si la tolérabilité du médicament n'est pas en cause
--

D. TRAITEMENT ADJUVANT ET CONTRÔLE DES EFFETS SECONDAIRES DES ANTIPSYCHOTIQUES TRADITIONNELS

1. TRAITEMENT ADJUVANT

	PERSISTANCE DE L'AGITATION*	PERSISTANCE DE L'ANXIÉTÉ	DÉPRESSION
1^{re} ligne	Ajouter une benzodiazépine	Ajouter une benzodiazépine	Ajouter un ISRS de préférence, à faible ou moyenne dose (surveiller les possibilités d'interactions médicamenteuses et d'aggravation psychotique)
2^e ligne	<ul style="list-style-type: none"> • Ajouter temporairement un antipsychotique traditionnel de puissance faible ou modérée (plus sédatif) <i>ou</i> • Ajouter du lithium <i>ou</i> • Ajouter de la valproate ou de la carbamazépine** 	<ul style="list-style-type: none"> • Ajouter temporairement un antipsychotique traditionnel de puissance faible ou modérée (plus sédatif) <i>ou</i> • Changer pour un antipsychotique atypique 	<ul style="list-style-type: none"> • Changer pour un antipsychotique atypique <i>ou</i> • Ajouter du lithium

* Attention de ne pas confondre akathisie et agitation

** L'utilisation combinée de clozapine et de carbamazépine est formellement contre-indiquée

2. EFFETS EXTRAPYRAMIDAUX

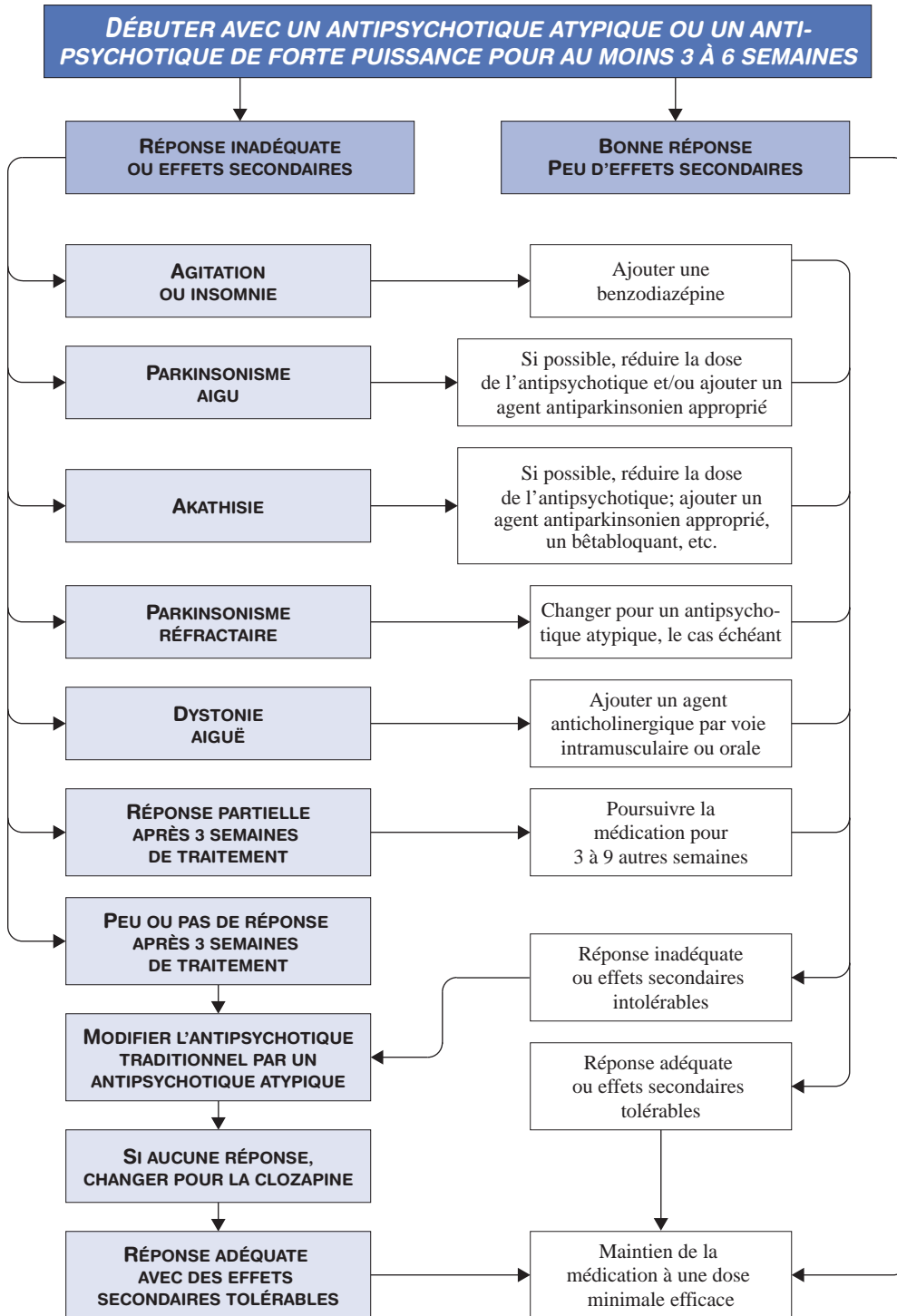
	SYNDROME PARKINSONNIEN	AKATHISIE	DYSTONIE
1^{re} ligne	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuer si possible la dose d'antipsychotiques; établir la dose minimale efficace • Traiter avec vigueur les effets extrapyramidaux avec la médication antiparkinsonienne appropriée 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuer si possible la dose d'antipsychotiques; établir la dose minimale efficace • Traiter avec vigueur l'akathisie avec un antiparkinsonien approprié, un bêta-bloquant, une benzodiazépine ou de l'amantadine 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer un agent antiparkinsonien ou antihistaminique (i.m. ou p.o.)
2^e ligne	Changer pour un antipsychotique atypique	Changer pour un antipsychotique atypique	
3^e ligne	Changer pour la clozapine	Changer pour la clozapine	

3. EFFETS EXTRAPYRAMIDAUX TARDIFS (DYSKINÉSIE TARDIVE ET DYSTONIE TARDIVE)

1^{re} ligne	<ul style="list-style-type: none"> • Établir la dose minimale effective • Diminuer, si possible, la dose de l'antipsychotique • Forme légère et d'apparition récente : ajouter, à titre d'essai, entre 1200 et 1600 u.i. de vitamines E/jour; réévaluer après huit semaines
2^e ligne	Dans les formes modérées à sévères, changer pour un antipsychotique atypique
3^e ligne	Changer pour la clozapine; toxine botulique employée dans de rares cas de dystonie tardive

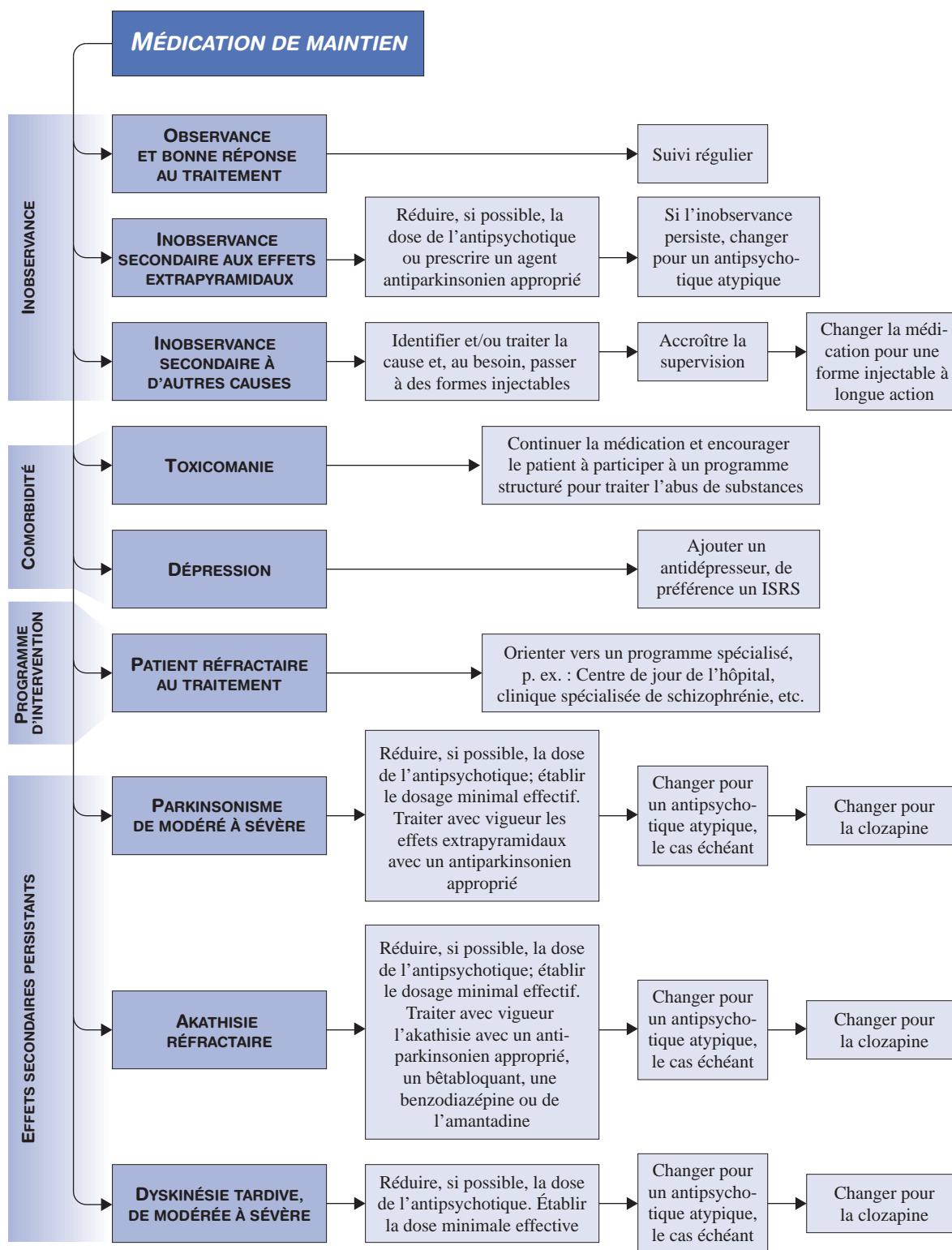
ALGORITHME 1

TRAITEMENT DURANT LA PHASE AIGUË



ALGORITHME 2

ANTIPSYCHOTIQUES DURANT LA PHASE DE MAINTIEN



ALGORITHME 3

RECOMMANDATIONS EN CAS DE NON-RÉPONSE OU DE RÉPONSE INSUFFISANTE* À DES ANTIPSYCHOTIQUES TRADITIONNELS

PROFIL DE SYMPTOMATOLOGIE PRÉDOMINANT

SYMPTÔMES POSITIFS PERSISTANTS

1. Faire un ou deux essais avec des antipsychotiques atypiques (p. ex.: rispéridone, quétiapine, olanzapine**)
2. Changer pour la clozapine
3. Changer pour un autre antipsychotique traditionnel
4. Ajouter du lithium
5. Ajouter un anticonvulsivant tel que la carbamazépine (contre-indiquée avec la clozapine) ou un acide valproïque (pas de contre-indication formelle avec la clozapine, mais devrait faire l'objet d'une attention particulière) si le patient présente des anomalies à l'EEG suggérant une activité épileptique ou des comportements agités/violents

SYMPTÔMES NÉGATIFS PERSISTANTS

1. Faire un ou deux essais avec des antipsychotiques atypiques (p. ex.: rispéridone, quétiapine, olanzapine**)
2. Changer pour la clozapine
3. Ajouter un antidépresseur (de préférence un ISRS)
4. Changer pour un autre agent antipsychotique traditionnel

* Définition : non-réponse ou réponse insuffisante après au moins deux essais distincts avec deux antipsychotiques traditionnels de classe chimique différente, administrés à des doses thérapeutiques équivalentes à au moins 1000 mg/jour de chlorpromazine pendant un équivalent de six semaines^{1,2}.

¹ Certains experts recommandent de poursuivre le premier essai avec un agent antipsychotique pour une période variant de trois à huit semaines si le patient ne démontre qu'une faible réponse au traitement ou s'il ne répond pas du tout, et de poursuivre le traitement pour une période allant de cinq à douze semaines si le patient manifeste une réponse partielle.

² L'observance ou fidélité au traitement par le patient est présumée être bonne. En cas de doute, faire les interventions appropriées en tâchant d'identifier la ou les causes liées à l'inobservance.

** Certains experts suggèrent un essai avec l'olanzapine avant de passer à un essai avec la clozapine, en raison de la structure chimique et du profil d'affinités avec des récepteurs comparables à ces deux agents. Toutefois, on ne peut établir la priorité séquentielle d'un antipsychotique atypique non clozapine.

**TABLEAU I : DOSES QUOTIDIENNES D'AGENTS ANTIPSYCHOTIQUES
EMPLOYÉS DANS LA SCHIZOPHRÉNIE CHEZ L'ADULTE**

NOM GÉNÉRIQUE	NOM COMMERCIAL	PUISSANCE	DOSES RECOMMANDÉES (MG/JOUR)*					
			INITIALES	À LA PHASE AIGUË	À LA PHASE DE MAINTIEN	MAXIMALES	MAXIMALES RAPPORTÉES ¹	D'ÉQUIVALENT DE CHLORPROMAZINE (MG) ²
Chlorpromazine ^a	Largactil ^{md}	Faible	75 - 100	100 - 1600 oral 25 - 400 i.m.	400 - 900	2000	7000	100
Méthotriméprazine ^a	Nozinan ^{md}	Faible	25 - 75	25 - 200	25 - 50	300	—	70
Thioridazine ^b	Mellaril ^{md}	Faible	25 - 100	200 - 800	100 - 300	800 ³	—	100
Bésylate de mésoridazine ^b	Serentil ^{md}	Faible	75	75 - 400 oral 25 - 200 i.m.	30 - 150	400	—	50
Chlorhydrate de trifluopérazine ^c	Stelazine ^{md}	Modérée	4 - 15	4 - 40 oral 4 - 10 i.m.	5 - 20 oral	40 - 80	600	5
Perphénazine ^c	Trilafon ^{md}	Modérée	12 - 24	12 - 64 oral 15 - 30 i.m.	8 - 24 oral	64	768	8
Bésylate de thiopropérazine ^c	Majeptil ^{md}	Modérée	5	10 - 60 oral	2 - 40	100	—	5
Thiothixène ^d	Navane ^{md}	Modérée	5 - 10	6 - 60 oral 8 - 30 i.m.	6 - 30	100	—	4
Dichlorhydrate de flupenthixol ^{d,k}	Fluanxol ^{md}	Modérée	3	6 - 30 oral	3 - 12	40	320	5
Loxapine ^f	Loxapac ^{md}	Modérée	20 - 50	60 - 100 oral 20 - 75 i.m.	20 - 100	250	800	15
Palmitate ^{b,l} de pipotiazine	Piportil ^{md} L4 (i.m.)	Forte	50 - 100	—	75 - 150 ^q 4 sem.	250 ^q 3 - 4 sem.	600/ injections	0,85
Chlorhydrate de fluphénazine ^c	Moditen ^{md} (chlorhydrate)	Forte	2,5 - 10	2,5 - 40	2,5 - 15	40	1800	2
Décanoate ^c de fluphénazine	Modecate ^{md} (i.m.)	Forte	2,5 - 12,5	—	6,5 - 50 ^q 2 - 4 sem.	50 - 100 ^q 2 - 3 sem.	500 ^q 1 sem.	0,46
Énanthate ^c de fluphénazine	Moditen ^{md} énanthate (i.m.)	Forte	12,5 - 25	—	12,5 - 100 ^q 1 - 3 sem.	100 ^q 1 - 3 sem.	—	0,93
Acétate ^d de zuclopenthixol	Clopixol - Acuphase ^{md} (i.m.)	Forte	50 - 100	50 - 150 i.m. ^q 2 - 3 jours (max. 4 injections)	—	Cumulative maximale : 400	—	—
Dichlorhydrate ^d de zuclopenthixol	Clopixol ^{md} - (comprimés)	Forte	10 - 50	20 - 60	20 - 40	100	—	—
Décanoate ^d de zuclopenthixol	Clopixol ^{md} (dépôt) [i.m.]	Forte	100 - 300 ^q 2 sem.	—	150 - 300 ^q 2 - 4 sem.	400 ^q 2 sem.	1600/ injection	—
Décanoate ^{d,k} de flupenthixol	Fluanxol ^{md} (dépôt) [i.m.]	Forte	5 - 20	—	20 - 80 ^q 2 - 4 sem.	80 - 100 ^q 3 - 4 sem.	800 ^q 1 sem.	1,8
Halopéridol ^e	Haldol ^{md}	Forte	2,5 - 10	10 - 40 oral 5 - 20 i.m.	2,5 - 15	80	1000	2
Décanoate ^e d'halopéridol	Haldol ^{md} LA (i.m.)	Forte	10 - 225 ^{4 q} 4 sem.	—	50 - 300 ^q 4 sem.	400 ^q 4 sem.	1200 ^q 4 sem.	1,1
Pimozide ^g	Orap ^{md}	Forte	0,5 - 4	2 - 16	0,5 - 12	20 ⁵	140	1,5
Fluspirilène ^{g,k}	Imap ^{md} (i.m.)	Forte	2 - 3	—	2 - 10 ^q 1 sem.	15 ^q 5 - 7 jours	60 ^q 1 sem.	0,3
Clozapine ⁱ	Clozari ^{md}	Atypique	12,5 - 25	300 - 600 ⁷	150 - 400	900	1600	50
Olanzapine	Zyprexa ^{md}	Atypique	5 - 10	10 - 20	10 - 20	20	20	2 - 3
Rispéridone ⁱ	Risperdal ^{md}	Atypique	1 - 2	4 - 16 ⁶	2 - 8	16	25	1 - 2
Quétiapine ^l	Seroquel ^{md}	Atypique	25 - 50	150 - 600	—	800	—	—

Légende

- * Les dosages recommandés varient selon la réponse individuelle du patient.
- ¹ Les doses maximales rapportées dans la littérature ne figurent qu'à titre informatif et ne sont pas recommandées.
- ² Les équivalents de chlorpromazine sont évalués selon leur affinité avec les récepteurs dopaminergiques D-2 et la pharmacocinétique.
- ³ La dose limite maximale pour la thioridazine (Mellaril^{md}) est de 800 mg, en raison du risque de rétinopathie pigmentaire.
- ⁴ Le dosage du décanoate d'halopéridol (Haldol^{md} l.a.) équivaut à de 10 à 15 fois la dose orale quotidienne.
- ⁵ Des morts subites par arythmie cardiaque sont survenues avec le pimozide (Orap^{md}) lorsque employé à des doses de 20 mg/jour ou plus. Une augmentation graduelle des doses et un suivi périodique des signes vitaux et de l'ECG sont recommandés. Au coucher, la dose maximale est de 12 mg.
- ⁶ Des doses de 16 mg/jour ou plus de rispéridone (Risperdal^{md}) n'ont pas été systématiquement évaluées. À des doses de 10 mg/jour ou plus, l'incidence de symptômes extrapyramidaux augmente significativement.
- ⁷ Le risque de convulsion avec la clozapine (Clozaril^{md}) dépend de la dose : 1 % - 2 % au-dessous de 300 mg/jour; 3 % - 4 % entre 300 - 600 mg/jour et 5 % aux doses de 600 - 900 mg/jour.
- ^a Phénothiazines aliphatiques
- ^b Phénothiazines pipéridines
- ^c Phénothiazines pipérazines
- ^d Thioxanthènes
- ^e Butyrophénones
- ^f Dibenzoxazépine
- ^g Diphénylbutylpipéridines
- ^h Dihydroindolone
- ⁱ Benzisoxazole
- ^j Dibenzodiazépine
- ^k Non commercialisé aux États-Unis
- ^l Dibenzothiazépine

BIBLIOGRAPHIE

I – Ouvrages généraux et lignes directrices

1. Kaplan, H.I. ; Sadock, B. – *Comprehensive textbook of psychiatry*. – 6th ed. – Baltimore : Williams & Wilkins, 1995. – ISBN 0-683-04532-6
2. Shriqui, C.L. ; Nasrallah, H.A. – *Contemporary issues in the treatment of schizophrenia*. – Washington, DC : American Psychiatric Press, 1995. – ISBN 0-88048-681-3
3. American Psychiatric Association. – «Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia». – *American Journal of Psychiatry*. – Vol. 154, n° 4 Suppl. (April 1997). – P.1-63
4. American Psychiatric Association. Steering Committee. – «The Expert Consensus Guideline Series : treatment of schizophrenia». – *Journal of Clinical Psychiatry*. – Vol. 57, Suppl. 12b (1996). – P.3-58
5. Kane, J.M. ; Marder, S.R. – «Psychopharmacologic treatment of schizophrenia». – *Schizophrenia Bulletin*. – Vol. 19, n° 2 (1993). – P.287-302
6. Gelenberg, A.J. ; Bassuk, E.L. – «The Practitioner's Guide To Psychoactive Drugs». – 4th ed. – New York : Plenum Medical Book Company, 1997. – ISBN 0-306-45468-8
7. Bezchlibryk-Butler, K.Z. ; Jeffries, J.J. – «Clinical Handbook of Psychotropic Drugs». – 8th ed. – Toronto : Hogrefe & Huber Publishers, 1998. – ISBN 0-88937-200-4

II – Principes généraux de traitement

1. Frank, A.F. ; Gunderson, J.G. – «The role of the therapeutic alliance in the treatment of schizophrenia : relationship to course and outcome». – *Archives of General Psychiatry*. – Vol. 47, n° 3 (March 1990). – P.228-236
2. Amador, X.F. *et al.* – «Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders». – *Archives of General Psychiatry*. – Vol. 51, n° 10 (Oct. 1994). – P.826-836
3. Herz, M.I. ; Lamberti, J.S. – «Prodromal symptoms and relapse prevention in schizophrenia». – *Schizophrenia Bulletin*. – Vol. 21, n° 4 (1995). – P.541-551

4. Weiden, P. *et al.* – «Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenia». – *Schizophrenia Bulletin*. – Vol. 20, n° 2 (1994). – P.297-310
5. Corrigan, P.W. ; Liberman, R.P. ; Engel, J.D. – «From noncompliance to collaboration in the treatment of schizophrenia». – *Hospital and Community Psychiatry*. – Vol. 41, n° 11 (Nov. 1990). – P.1203-1211

III – Lieu du traitement

1. Herz, M.I. ; Endicott, J. ; Spitzer, R.L. – «Brief hospitalization : a two-year follow-up». – *American Journal of Psychiatry*. – Vol. 134, n° 5 (May 1977). – P.502-507
2. Gudeman, J.E. *et al.* – «Four-year assessment of a day hospital-inn program as an alternative to inpatient hospitalization». – *American Journal of Psychiatry*. – Vol. 142, n° 11 (Nov. 1985). – P.1330-1333
3. Warner, R. ; Wolleson, C. – «Alternative acute treatment settings». – *Practicing psychiatry in the community : a manual*. – Washington, DC – 44 – : American Psychiatric Press, 1996. – ISBN 0-88048-663-5. – P.89-115

IV – Examens de laboratoire

1. American Psychiatric Association. – «Practice guideline for psychiatric evaluation of adults». – *American Journal of Psychiatry*. – Vol. 152, n° 11 suppl. (Nov. 1995). – P.63-80

V – Traitement de la phase aiguë

1. Marder, S.R. ; Van Putten, T. – «Antipsychotic medications». – *American Psychiatric Press textbook of psychopharmacology*. – Washington, DC : American Psychiatric Press, 1995. – ISBN 0-88048-389-X. – P.247-261
2. Umbricht, D. ; Kane, J.M. – «Risperidone : efficacy and safety». – *Schizophrenia Bulletin*. – Vol. 21, n° 4 (1995). – P.593-606
3. Weiden, P.J. – «Using depot therapy». – *Journal of Practical Psychiatry and Behavioral Health*. – Vol. 1 (1995). – P.247-250

VI – Mesures de concentration plasmatique

1. Shriqui, C.L. – «Neuroleptic dosing and neuroleptic plasma levels in schizophrenia : determining the optimal regimen». – *Canadian Journal of Psychiatry*. – Vol. 40, n° 7 Suppl. 2 (Sept. 1995). – P.S38-S48

2. Baldessarini, R.J. ; Cohen, B.M. ; Teicher, M.H. – «Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses». – *Archives of General Psychiatry*. – Vol. 45, n° 1 (Jan. 1988). – P.79-91

VII – Effets secondaires

1. «Medication-induced movement disorders». – *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV*. – 4th ed. – Washington, DC : American Psychiatric Press, 1994. – ISBN 0-89042-062-9. – P.678-680

1a. *Ibid.* – P.735-751

2. Tollefson, G.D. *et al.* – «Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol». – *American Journal of Psychiatry*. – Vol. 154, n° 9 (Sept. 1997). – P.1248-1254

VIII – Schizophrénie réfractaire

1. Lieberman, J.A. ; Kane, J.M. ; Johns, C.A. – «Clozapine : guidelines for clinical management». – *Journal of Clinical Psychiatry*. – Vol. 50, n° 9 (Sept. 1989). – P.329-338

2. Conley, R.R. ; Carpenter, W.T. ; Tamminga, C.A. – «Time to clozapine response in a standardized trial». – *American Journal of Psychiatry*. – Vol. 154, n° 9 (Sept. 1997). – P.1243-1247

IX – Hautes doses

1. Thompson, C. – «The use of high-dose antipsychotic medication». – *British Journal of Psychiatry*. – Vol. 164, n° 4 (April 1994). – P.448-458

X – Médication adjuvante

1. Johns, C.A. ; Thompson, J.W. – «Adjunctive treatments in schizophrenia : pharmacotherapies and electroconvulsive therapy». – *Schizophrenia Bulletin*. – Vol. 21, n° 4 (1995). – P.607-619

Publication du
Collège des médecins du Québec
Service des communications
2170, boulevard René-Lévesque Ouest
Montréal (Québec) H3H 2T8
Téléphone : (514) 933-4441
ou 1 888 MÉDECIN
Télécopieur : (514) 933-3112
Adresse Internet : <http://www.cmq.org>
Courrier électronique : info@cmq.org

Auteur : Direction de l'amélioration de l'exercice

Dépôt légal : 1^{er} trimestre 1999
Bibliothèque nationale du Québec
Bibliothèque nationale du Canada

Révision linguistique : Sylvie Massariol

Graphisme : Denis L'Allier, Designer graphique inc.

Impression : Litho Acme

Reproduction autorisée avec mention de la source.

Note : Dans cette publication, le masculin est utilisé
sans préjudice et seulement pour alléger la présentation.

La version française intégrale de ces lignes directrices
est disponible sur le site Internet du Collège.

An English version will soon be available upon request.

