



UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER



Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Médecine de Rangueil

Année 2022

2022 TOU3 1017

2022 TOU3 1018

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement par

Sophie LE BAIL et Jocelyn MOUDEN

Le 22 Mars 2022

Guide de prise en charge des patients présentant une
crise aiguë de nature psychiatrique en soins premiers :
Une méta-revue systématique de la littérature

Directrice de thèse : Docteur Julie Dupouy

Jury :

Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ

Président

Monsieur le Professeur Antoine YRONDI

Assesseur

Madame le Docteur Julie DUPOUY

Assesseur

Madame le Docteur Margaux GAILLARD

Assesseur

Professeurs Honoraires

Professeurs Émérites

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine (C.E)	Immunologie (option Biologique)
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé de Médecine Générale

Mme IRI-DELAHAYE Motoko

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédéric	Biochimie et biologie moléculaire
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène

Mme MALAUAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

Professeur Associé de Médecine Générale

M. STILLMUNKES André

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Oto-rhino-laryngologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.A. Médecine Générale

Mme FREYENS Anne
M. CHICOULAA Bruno
Mme PUECH Marielle

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme LATROUS Leila

Remerciements au jury

À notre président du jury

Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ, Professeur des Universités de Médecine Générale, Responsable de l'Enseignement des Facultés de Toulouse, Médecin généraliste
Merci de nous faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre implication dans le DUMG, votre réactivité et votre bienveillance tout au long de notre internat.

À nos juges

Monsieur le Professeur Antoine YRONDI, Chef du Service de Psychiatrie et Psychologie Médicale du CHU Toulouse-Purpan, Psychiatre

Merci pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail de thèse. Votre participation nous fait honneur, la collaboration médecin généraliste – psychiatre étant un point crucial souligné dans notre thèse.

Madame le Docteur Margaux GAILLARD, Cheffe de Clinique des Universités, Médecin généraliste

Merci pour l'intérêt et l'enthousiasme que vous avez porté à notre travail.

À notre directrice de thèse

Madame le Docteur Julie DUPOUY, Maître de Conférence Universitaire de Médecine Générale, Médecin généraliste

Un immense merci d'avoir supervisé notre thèse et ainsi accompagné nos premiers pas dans la recherche médicale. Tes conseils ont chaque fois été pertinents, instructifs et encourageants. Nous nous sommes sentis en confiance avec toi, tu as su nous remotiver chaque fois que nécessaire, et valoriser notre travail.

Remerciements personnels de Sophie

À ma Clairotte. Cet internat n'aurait pas été le même sans toi. Ton soutien indéfectible et ton écoute m'ont aidé à traverser les moments les plus difficiles, tandis que ton rire et nos aventures m'ont fait découvrir et aimer le Sud-Ouest. Nous avons traversé tellement ensemble, que ce soit à 40 ou à 600km d'écart. Je crois qu'il me faudrait écrire une autre thèse pour t'exprimer toute ma gratitude et tout ce que tu représentes pour moi. Tu es mon pilier. Merci aussi à **Lucas**, ton fidèle acolyte. Et merci également à celle de qui tu tiens ton rire et ton hospitalité : **Brigouttin**.

À ma Mamy. Merci pour ton soutien depuis maintenant 27 ans. Tu as toujours été là, à chaque grande étape de mes études et de ma vie, à travers un coup de téléphone, un petit mail, une pensée ou parfois tapie dans l'ombre. La passion avec laquelle tu parles de ton travail, ton indépendance, ta soif insatiable d'apprendre, ta capacité à évoluer avec la société m'inspirent et me donnent envie de poursuivre le même chemin que toi. À défaut d'avoir pu hériter de ta peau mate, j'espère donc avoir ta force d'esprit.

À mes parents. Merci d'avoir fait en sorte que l'on puisse tous faire des études au prix, j'en suis consciente, de quelques sacrifices. Merci à toi Papa d'être venu m'aider à déménager de Toulouse au Tarn en passant par le Gers, en bravant les kilomètres et les restrictions sanitaires.

À mes petites sœurs, Amandine et Camille. Merci de vous être parfois davantage comportées comme des grandes sœurs que moi. Je suis très fière vous. Merci aussi à **Aurélien, Maxime, Vincent et Cécile** pour tous les bons moments, dont le souvenir ou l'attente aide à traverser les moins bons.

À mon groupe des Med Girls. Vous êtes la meilleure chose qui me soit arrivé durant ces études et rien que pour vous toutes, je pourrai recommencer. À vos côtés, j'ai murie (même si ce n'est pas toujours flagrant) ; j'ai appris sur la médecine, sur la culture, sur les jeux de société, le sport.. ; et j'ai voyagé. Notre groupe si soudé m'a permis de traverser les dures épreuves de nos études, je vous dois toutes tellement... merci. **Claire**, malgré les hauts et les bas, notre petite team boulet a finalement su braver le stress des gardes, des consultations et de la thèse. Il nous reste encore un long chemin, mais je suis fière de nous, fière de toi. **Alexandra**, tu es notre guide, celle qui ouvre la voie et montre l'exemple en plus de nous faire rire. **Clémence**, ta culture et tes maladresses n'ont cessé d'enseigner nos études. **Laura**, tu as toujours su faire preuve d'un grand courage (en plus de goûts musicaux incroyables), je t'admire beaucoup. **Amandine**, merci d'être d'un sang-froid toujours rassurant, et d'être une épaule solide (et musclée) pour nous toutes. **Orlane** (ou Professeur Brohan), ta rigueur que ce soit dans les études ou le sport sont un modèle, au même titre que ta bienveillance. **Pauline**, je suis passée des tableaux de bactéries à des tableaux de tri d'articles de thèse, mais dans tous les cas, je pense à toi !

À Claire S. Merci de me faire rire, même dans les périodes les plus sombres, depuis maintenant plus de 10 ans. C'est un honneur d'être ton amie, je t'aime. **À Chloé, Joséphine, Manon.** Merci pour tous les moments qui m'ont aidé à couper du stress des études. Merci d'être toujours présentes.

Au Professeur Caroline Vicctori-Vigneau. Merci de m'avoir transmis la passion pour la pharmacologie dès le début de mes études médicales.

Merci aussi à mon co-thésard, **Jocelyn**. Merci pour ton investissement dans ce travail, tes belles tournures de phrases, ton regard aguerri sur les fautes d'orthographe, et surtout, merci d'avoir supporté mon stress et ma passion insatiable pour les tableaux et autres graphiques...

Merci à **Julie** d'avoir dirigé cette thèse. Tu m'as donné l'envie de poursuivre dans cette voie, que ce soit dans la recherche, ou dans l'enseignement.

Enfin, merci à l'ensemble de mes maîtres de stage et les équipes soignantes rencontrées, tout particulièrement à Castres et dans le Gers. Vous avez tous contribué à faire de moi le médecin que je suis aujourd'hui.

Remerciements personnels de Jocelyn

A ma tendre épouse **Alexandra**. Pour ton amour, pour ton grande patience et pour ta douceur envers l'ours mal léché que je peux être parfois. Merci pour nos éclats de rire qui illuminent mon quotidien. Chaque jour passé avec toi est une véritable bénédiction, et je suis impatient de voir ce qui nous attends ensuite. Quoi qu'il arrive je sais que je pourrais toujours compter sur toi ma précieuse alliée, ma meilleure amie, mon amoureuse. Je t'aime.

A mon cher petit **Louis**. Je suis tellement heureux que tu sois là, merci d'avoir fait de moi un papa. Je ne te cache pas que ça a été un peu rock-and-roll au début, mais quel bonheur lorsque je te vois sourire ! J'ai tellement hâte de te voir grandir (prends ton temps quand même) et de découvrir la personne que tu deviendras. Ta maman et moi on prendra soin de toi, et on ne cessera jamais de t'aimer de tout notre cœur.

A mon **Papa**, merci pour le véritable modèle que tu as été pour moi, et qu'à bien des égards tu continues d'être. Tu m'as tellement appris, par nos discussions, par ton exemple mais aussi par tes remises en question et ton humilité, et j'en suis tellement reconnaissant. A ma **Maman**, merci pour ton soutien indéfectible dans tous les challenges que j'ai pu rencontrer. Tu es un véritable roc dans notre famille. Mes chers parents, je suis richement béni de vous avoir, et je suis fier d'être votre fils !

A **Héloïse**. Merci pour tes débordements d'imagination et de créativité, merci ton profond soucis envers les autres, qui m'encourage beaucoup à rechercher cette même qualité. Merci parce que malgré nos divergences, je sais que nous sommes toujours soudés et que nous pouvons compter l'un sur l'autre. A **Soizic**. Merci d'être aussi fabuleuse. Franchement que dire de plus ? Ca ne cesse jamais de m'épater de voir la grande maturité et la sensibilité dont tu sais faire preuve. J'ai hâte de voir la suite de vos aventures les frangines !

Merci à toute ma famille à Toulouse, dans le Gers, en Ariège, en Normandie, à Paris et ailleurs.

Merci à mes maitres de stage au cours de l'internat, qui m'ont tous beaucoup appris. Merci à toute l'équipe des urgences et de l'HAD de Montauban, ainsi qu'aux docteurs **Serge Alende**, **Delphine Matthieu**, **Nathalie Tastavy**, **Leila Latrouss**, **Magali Etienne**, **Myriam Lathière**, **Stéphane Plais**, **Xavier Trevoux**, **Franck Sapaly**, **Sandrine Carrara**, **Corinne Cressent** et **Myriam Tostain**.

Merci au Dr **Julie Dupouy**, pour avoir aiguillé tout au long de notre thèse. Merci **Sophie** pour ton travail acharné et plein de bonne humeur, ça a été un véritable plaisir de réaliser cette thèse avec toi (autant qu'on puisse en prendre à rédiger un thèse en tout cas) et je ne te souhaite que du bon pour la suite !

Merci à toute la bande de l'externat, je suis vraiment heureux d'avoir pu traverser ces interminables années d'études en votre compagnie ! A **Alix** (monôme), merci d'avoir été la première à sympathiser avec moi alors que j'étais seul et paumé en 2^{ème} année, je m'en rappelle parfaitement et j'en ai toujours été vraiment reconnaissant. Merci pour le soutien mutuel lors des longues sessions de révision. Je te souhaite beaucoup de courage pour la suite, en gériatrie ou ailleurs. A **Maximilien** (binôme), éminent professeur de médecine externe, spécialiste international de la prothèse inversée de l'épaule qui m'a finalement volé mon idée d'aller se la couler douce en psychiatrie. Merci d'avoir toujours été un si bon ami. A **Alexia**, parce qu'on se marre bien avec toi ! A **Sophie**, pour tous les délires qu'on a pu partager... et encore désolé pour ta portière ! A **Alicia**, entre autres pour les photos de chats partagées en visite de gastro où on écoutait R. A **Morgane**, parce que tu n'as pas peur de mettre les pieds dans le plat, et que ça fait du bien parfois d'être remis un peu en question. Merci à la fine équipe de PACES. Merci à **Ben**, à **Julie**, à **Andréa**, à **Alice**, à **Sophie**, à **Adam**, à **Xavier**. Merci pour les révisions ensemble, les petits bacs, les belotes, les soirées films. Vous avez fait de ma PACES une année riche en excellents souvenirs, et je regrette beaucoup de ne pas avoir su garder de meilleurs contacts avec vous tous.

A **Todd et Vital**, votre amitié à toujours énormément compté pour moi. Il me tarde vraiment de vous revoir. A **Karno**, parce que t'es bien gentil malgré tout. A **Dimitri** mon poisson-pilote, j'ai eu tellement de chance de te rencontrer pendant le lycée, et même si l'on se voit peu depuis, je sais que je pourrais toujours compter sur toi. A **Mara**, Misa, merci pour ton amitié depuis toutes ces années, tu es une sœur pour moi.

A **David et Noémie**, à **Seb et Lucie**, à **Marc et Lisiane**, à **Vincent et Anne-Sophie** vous avez été d'importants soutiens lors d'étapes clefs de ma vie. Merci également à tous mes frères et sœurs de l'EBTM et de l'église des deux rives. Merci en particulier à mes pasteurs et aux membres de mes groupes PEPS successifs pour votre soutien dans la prière. Soyez richement bénis.

Table des matières

Abréviations.....	12
I. Introduction.....	13
II. Objectifs.....	15
III. Matériels et méthodes	16
A. Critères de sélection.....	16
B. Sources d'informations et stratégie de recherche	17
C. Sélection des études	18
D. Évaluation des études.....	18
E. Processus de recueil des données.....	19
F. Analyse des données extraites	19
IV. Résultats.....	20
A. Sélection des études	20
B. Revue des principaux résultats.....	36
1) Définition des différents troubles abordés	36
a. Psychoses	36
b. Trouble panique	40
c. Agitation psychomotrice.....	40
2) Bilan clinique et paraclinique pré-thérapeutique	40
3) Efficacité et indications des antipsychotiques et des benzodiazépines.....	43
a. Généralités sur l'efficacité des antipsychotiques.....	43
b. Phase prodromale (ultra-haut risque de PEP)	44
c. Premier épisode psychotique (PEP).....	45
d. Exacerbation aiguë dans le cadre d'une schizophrénie.....	46
e. Agitation (non liée à une affection médicale organique).....	47
f. Trouble panique	48
4) Effets indésirables des antipsychotiques.....	49
a. Effets indésirables moteurs	49
b. Effets indésirables métaboliques.....	51
c. Somnolence.....	52
d. Hyperprolactinémie.....	52
e. Prolongation du QT.....	52
f. Autres effets indésirables.....	53
g. Synthèse	53
5) Observance thérapeutique	56
6) Choix d'un traitement antipsychotique	57

7) Traitement antipsychotique d'entretien	58
8) Suivi du patient sous traitement antipsychotique.....	59
9) Place de la psychothérapie	61
10) Rôle du médecin généraliste	62
V. Discussion	63
A. Discussion autour des résultats	63
1) Épisode psychotique aigu	63
2) Agitation psychomotrice	67
3) Trouble panique	67
B. Forces de la méta-revue	68
C. Limites de la méta-revue.....	68
D. Applicabilité en soins primaires et perceptives	69
VI. Conclusion	72
Bibliographie.....	73
Annexe	79
1) Articles exclus.....	79
2) Évaluation de la qualité des articles inclus.....	83
a. Guides thérapeutiques et recommandations de bonne pratique : grille AGREE-II	83
b. Revues systématiques de la littérature et méta-analyses : grilles PRISMA et R-AMSTAR.....	86

Tableaux, figures et annexes

Tableau 1 : Bases de données utilisées et équations de recherche.....	17
Tableau 2 : Caractéristiques des articles inclus et principaux résultats	24
Tableau 3 : Fréquence approximative des principaux effets indésirables des antipsychotiques	55
Tableau 4 : Suivi clinico-biologique de la tolérance sous antipsychotique	61
Figure 1 : Diagramme de flux (flow chart) de sélection et inclusion des articles	21
Figure 2 : éléments à rechercher à l'ECG avant l'introduction d'un antipsychotique (71).....	42
Figure 3 : Principaux effets indésirables à prendre en compte dans la balance décisionnelle.	54
Figure 4 : Guide pratique sur la prise en charge d'un premier épisode psychotique.....	65
Annexe n°1 : Tableau des articles exclus et motifs d'exclusion.....	79
Annexe n°2 : Grille AGREE-II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II)....	83
Annexe n°3 : Résultats de l'évaluation AGREE-II.....	84
Annexe n° 4 : Grille PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).....	86
Annexe n°5 : Grille R-AMSTAR (Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews)....	88
Annexe n°6 : Résultats de l'évaluation PRISMA (qualité du rapport des revues systématiques de littérature et méta-analyses)	90
Annexe n°7 : Résultats de l'évaluation R-AMSTAR (qualité méthodologique des revues systématiques de littérature et méta-analyses).....	92

Abréviations

- AGREE-II : *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II*
- AMM : *Autorisation de Mise sur le Marché*
- AP : *Antipsychotique*
- APA : *American Psychological Association*
- ATCD : *Antécédents*
- BZD : *Benzodiazépines*
- CIM : *Classification Internationale des Maladies*
- DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*
- EI : *Effets indésirables*
- FDA : *Food and Drug Administration*
- GIN : *Guidelines International Network*
- IM : *Intra-musculaire*
- IRS : *Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine*
- LP : *Libération prolongée*
- MeSH : *Medical Subject Headings*
- NICE : *National Institute for Health and Care Excellence*
- OMS : *Organisation Mondiale de la Santé*
- PANSS : *Positive and Negative Syndrome Scale*
- PEP : *Premier épisode psychotique (= FEP : first episode psychosis)*
- PORT : *Schizophrenia Patient Outcomes Research Team*
- PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Statement*
- R-AMSTAR : *Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews*
- RANZCP : *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*
- RCP : *Résumé des caractéristiques du produit*
- SIGN : *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
- SOFAS : *Social and Occupational Functioning Assessment Scale*
- TA : *Tension artérielle*
- TCC : *Thérapie cognitive-comportementale*
- TTT : *Traitement*
- WFSBP : *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*

I. Introduction

Une urgence psychiatrique est une altération aiguë du comportement, des pensées, de la thymie d'un patient qui, sans traitement, présente un risque pour son intégrité ou celle des autres (1). C'est le cas lors d'une décompensation d'une pathologie psychiatrique connue, ou d'une crise, c'est à dire un état transitoire instable, marquant une rupture par rapport à l'état antérieur, parfois sans pathologie psychiatrique d'emblée identifiable (2). Au-delà de la notion de danger imminent, il existe, pour les pathologies psychotiques, le risque de détérioration au long cours de la santé mentale en l'absence de soin (3–6). Les situations de crise psychiatrique correspondent ainsi à un ensemble hétérogène et aspécifique de présentations cliniques : crise suicidaire ; attaque de panique ; agitation ou encore épisode psychotique aigu (7).

A l'exception de la crise suicidaire, le traitement médicamenteux de ces situations aiguës psychiatriques repose sur l'utilisation de deux classes pharmaceutiques : les benzodiazépines et les antipsychotiques (2,8).

Les benzodiazépines agissent en renforçant la neurotransmission GABAergique dans le système nerveux central (9). Vingt benzodiazépines ou apparentées sont commercialisées en France (10), partageant des propriétés anxiolytiques, sédatives, myorelaxantes et anticonvulsivantes mais se distinguant par leur effet clinique prépondérant (9). Les traitements par benzodiazépines sont initiés par des médecins généralistes dans environ 82% des cas, et les plus fréquemment utilisées dans ce contexte sont les anxiolytiques (10).

Les antipsychotiques sont définis sur le plan pharmacologique par une action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques de type D2. Leurs mécanismes d'action sont complexes et chaque spécialité dispose de propriétés variables (11,12), ce qui rend leur choix très dépendant du contexte clinique (2). Là encore, les médecins généralistes sont concernés puisqu'ils sont à l'origine de 32% des prescriptions d'antipsychotiques (13). En 2010, ils étaient 69 % à avoir déjà initié des antipsychotiques au cours de leur carrière, dont 38% pour un épisode psychotique aigu. Il s'agissait en majorité de la Risperidone, l'Halopéridol et la Cyamémazine (13).

Le médecin généraliste est le praticien de premier recours, y compris chez les patients atteints de troubles psychiques (14). Dans le monde, trois quarts des patients recevant un traitement pour un trouble psychiatrique sont suivis par leur généraliste, quelle que soit la gravité de ce trouble (15). En France, plus de la moitié des patients interrogés déclarent qu'ils se tourneraient vers le médecin généraliste en premier recours en cas de difficulté psychologique, et 47 % souhaiteraient que celui-ci assure la prise en charge (16).

En 2010, 57 % des médecins généralistes intéressés par la pratique de la psychiatrie se disaient mal informés sur les antipsychotiques (13). Ils déplorent une formation en psychiatrie jugée insuffisante au cours de leurs études, et des recommandations peu en adéquation avec leur pratique clinique (13,14,17). Les médecins généralistes se heurtent aussi à des problèmes d'adressage du fait des délais longs de rendez-vous dans les centres médico-psychologiques et chez les psychiatres libéraux (14,18,19), et bien souvent, à une réticence des patients à se rendre dans ces services jugés stigmatisant (14,20). A ces problématiques, s'ajoute la diminution du

nombre de lit d'hospitalisation complète en psychiatrie depuis de nombreuses années, bien que cette diminution se soit ralentie depuis 2007 (81 000 lits en 1990 ; 57 000 en 2007 ; 55 400 en 2018) (21).

Ces lacunes sont sources de difficultés dans la prise en charge des situations d'urgences psychiatriques par les généralistes, et peuvent expliquer en partie des demandes d'hospitalisation sous contrainte parfois inappropriées. En effet, si celles-ci peuvent se justifier en cas de « *danger immédiat pour la santé du patient imposant des soins et une surveillance continue* » (22), on constate que 34,9% des hospitalisations sous contrainte demandées par les médecins généralistes ne sont pas acceptées par les psychiatres, illustrant bien une divergence de point de vue (23).

De plus, certaines études estiment qu'entre 29 et 70% des personnes en unité de soins psychiatriques aigus pourraient bénéficier d'une prise en charge alternative (24). Plusieurs pays d'Europe proposent par exemple l'intervention en 24 heures au domicile d'une équipe mobile incluant un psychiatre (24), ou d'autres services non mobiles permettant une évaluation des troubles et l'instauration rapide d'un traitement (25). Ces alternatives à l'hospitalisation à temps plein restent encore peu développées en France (26). Depuis 2017, le département de la Haute Garonne expérimente le dispositif de soins partagés en psychiatrie (DSPP), composé d'une équipe pluridisciplinaire de psychiatres, psychologues, infirmiers. Il permet un accès facilité à une évaluation, à des consultations spécialisées et à un suivi conjoint pour des patients présentant des troubles mentaux légers à graves, à la demande du médecin généraliste. Ce dispositif vise à améliorer l'accès et la qualité globale des prises en charge psychiatriques, tout en étant au bénéfice de la formation des médecins généralistes qui restent pleinement impliqués dans l'élaboration de la stratégie thérapeutique et dans le suivi (20,27).

Dans leur rôle central au sein du système de santé mentale, les médecins généralistes sont en demande de protocoles de prise en charge plus adaptés à leur pratique, en se basant sur un système de classification plus en adéquation avec les consultations de routine que le DSM-5 ou la CIM-11 (28).

C'est pour répondre à ce besoin qu'a été élaboré le site internet *Psychotropes.fr* : il s'agit d'un outil d'aide à la prescription des médicaments psychotropes à destination des médecins généralistes, permettant de guider la prescription à partir des données cliniques observées. Des études ont mis en évidence l'intérêt de ces outils d'aide à la décision thérapeutique pour améliorer la pratique médicale, en facilitant l'accès à une information adaptée à des situations pratiques (29). Ils apportent une information pertinente, fiable et organisée pour être facilement et rapidement utilisable en consultation (30).

Enrichir le site *Psychotropes.fr* par une aide à la prise en charge des crises aiguës paraît pertinent pour guider le médecin généraliste dans le choix d'une thérapeutique adaptée, en tenant compte de la présentation clinique et du terrain du patient, afin de limiter le risque de iatrogénie ou d'abandon de traitement (31,32).

II. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est l'élaboration d'un guide pratique de prise en charge des situations de crises aiguës psychiatriques, destiné aux médecins généralistes, grâce à une méta-revue systématique de la littérature. Ce guide sera intégré dans un site internet d'aide à la prescription des psychotropes en soins premiers, *Psychotropes.fr*. Ce site proposant déjà une aide à la prescription des antidépresseurs pour les troubles de l'humeur, élaborée à partir de précédents travaux de thèse, nous nous intéresserons ici à la prescription des antipsychotiques et des benzodiazépines dans le cadre des épisodes psychotiques, de l'agitation psychomotrice et des attaques de panique.

III. Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une méta-revue systématique de la littérature en nous basant sur une grille d'aide méthodologique à leur réalisation en soins premiers (33), qui fait la synthèse du guide méthodologique du *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (34) et des recommandations PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses statement*) (35).

Les méta-revues ont pour objectif de faire la synthèse de données cliniques issues de multiples revues systématiques de la littérature, méta-analyses et guides de recommandations en un seul document, plus accessible et utilisable pour le praticien de premier recours (33).

À deux chercheurs, nous avons réalisé de manière indépendante chaque étape de l'étude afin de limiter les biais de sélection des articles. En cas de doute quant à l'inclusion d'un article, nous avons sollicité un troisième avis auprès de notre directrice de thèse.

A. Critères de sélection

Les critères d'inclusion des articles étaient les suivants :

- Type d'articles : revues systématiques de la littérature, méta-analyses et guides thérapeutiques.
- Date de publication : du 1^{er} janvier 2005 au 30 Janvier 2021
- Langue : anglais ou français
- Population étudiée : patients adultes, pouvant consulter en médecine générale, hors crise suicidaire et symptômes psycho-comportementaux liés aux démences.
- Médicaments étudiés : antipsychotiques et benzodiazépines commercialisés en France
- Diagnostic conduisant à la prescription : agitation ; attaque de panique ; trouble psychotique aigu ; schizophrénie, selon les critères DSM.

Les critères d'exclusions des articles étaient les suivants :

- Articles traitants exclusivement de troubles de l'humeur
- Articles traitants exclusivement de spécialités non commercialisées en France, ou à prescription initiale par un psychiatre
- Articles traitants exclusivement de la prise en charge hospitalière
- Traitements par voie injectable.

B. Sources d'informations et stratégie de recherche

Les recherches ont été effectuées sur trois bases de données : *PubMed*, *Cochrane Library* et *Web of Science*. Notre stratégie de recherche a consisté à combiner dans nos différentes équations des termes MeSH se référant aux situations psychiatriques aiguës nous intéressant, qu'il s'agisse de pathologies ou de symptômes non inclus dans les arborescences de ces dernières, avec des termes correspondants aux classes thérapeutiques étudiées ainsi qu'à la notion d'urgence ou de crise.

Les équations de recherche sont données dans le tableau 1. Les résultats de ces recherches ont été extraits le 30 Janvier 2021.

Tableau 1 : Bases de données utilisées et équations de recherche

Bases de données	Équation de recherche
PubMed	("Paranoid Disorders"[Mesh] OR "Schizophrenia"[Mesh] OR "Psychotic Disorders"[Mesh] OR "Anxiety Disorders"[Mesh] OR "Delusions"[Mesh] OR "Psychomotor Agitation"[Mesh]) AND ("Emergencies"[Mesh] OR "acute" OR "crisis" OR "exacerbation*" OR "active psychosis" OR "General Practice"[Mesh] OR "General Practitioners"[Mesh] OR "Primary Health Care"[Mesh] OR "Physicians, Primary Care"[Mesh] OR "primary care" OR "general practice" OR "General Practitioners") <u>Limites</u> : - Article types : meta-analysis, review, systematic review - Publication dates : 01/01/2005 to 30/01/2021 - Species : human - Language : English, French
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Psychotic Disorders] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Anxiety Disorders] explode all trees #4 MeSH descriptor : Delusions #5 schizo* OR psychotic* OR psychos* #6 MeSH descriptor: [Emergencies] explode all trees #7 acute OR crisis OR exacerbation OR active psychosis OR first episode psychosis #8 general practi* OR primary care #9 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) AND (#6 OR #7 OR #8) <u>Limites</u> : Cochrane Reviews, from 2005
Web of Science	1- TS=(schizo* OR psychotic* OR Paranoid Disorders OR Anxiety Disorders OR Delusions OR Psychomotor Agitation) AND 2- TS=(antipsychotic* OR neuroleptic* OR benzodiazepines) AND 3- TS=(acute OR crisis OR exacerbation* OR active psychosis OR first-episode OR 1st-episode) AND 4- TS=(systematic review OR meta-analysis OR guideline* OR practice guideline) 5- 1 AND 2 AND 3 AND 4 <u>Limites</u> : Timespan : from 2005 to 2021 ; <u>Langue</u> : anglais

Nous avons décidé de ne pas restreindre notre recherche au champ des soins premiers, l'ajout de ce critère limitant fortement la quantité de ressources. Nous avons donc fait le tri des articles pertinents pour la pratique du généraliste dans un second temps. En revanche, pour garder une bonne spécificité, nous avons inclus la notion de crise aiguë ou symptômes actifs de pathologie psychiatrique.

L'exploration de la littérature grise a été faite en Septembre 2021, tout d'abord par la lecture de référence d'articles précédemment obtenus ; ainsi que par une recherche manuelle sur le site GIN (*Guidelines International Network*) en utilisant des mots clefs similaires à ceux de notre équation de recherche.

C. Sélection des études

Nous avons sélectionné les articles à inclure dans notre méta-revue selon nos critères d'inclusion en deux étapes, chacune réalisée de façon indépendante par les deux chercheurs de cette thèse :

- Une première sélection à la lecture des titres et résumés des articles ;
- Une seconde sélection à la lecture des articles retenus lors de l'étape précédente dans leur intégralité.

Suite à chacune de ces deux étapes, les données ont été mises en commun entre les deux chercheurs et les désaccords ont été discutés. Lorsqu'un désaccord persistait, un troisième avis a été demandé auprès de la directrice de cette thèse.

D. Évaluation des études

Nous avons procédé à une évaluation de la qualité de chaque étude sélectionnée.

Concernant les revues systématiques et méta-analyses, nous avons évalué la qualité du rapport selon la check-list PRISMA, et la qualité méthodologique selon la grille R-AMSTAR.

Pour les guides et recommandations de bonnes pratiques, réalisés pour la plupart à partir de revues systématiques, nous avons utilisé l'échelle AGREE-II, qui évalue la rigueur méthodologique et la qualité des recommandations.

Pour ces trois grilles, les résultats ont été exprimés en pourcentage par rapport au score maximal possible.

L'évaluation de chaque article a été réalisée de manière indépendante par les deux auteurs, puis les résultats ont été mis en commun. Concernant les grilles PRISMA et R-AMSTAR, les désaccords ont été résolus par discussions entre les deux auteurs. Pour la grille AGREE-II, la subjectivité inhérente à son application a été réduite par le calcul de la moyenne des deux évaluations indépendantes.

Le modèle de ces trois grilles, ainsi que le détail des évaluations de chacun des articles inclus, sont présentés dans les Annexes 2 à 7.

E. Processus de recueil des données

Les articles ont ensuite été répartis entre les deux chercheurs afin de procéder au recueil des données. Nous avons extrait de ces articles toutes les données concernant la prise en charge des crises psychiatriques aiguës qui nous intéressent, et que nous avons jugés pertinentes et applicables dans le contexte des soins de premier recours. Le détail des données extraites de chaque article est présenté dans le tableau 2.

Nous avons classé ces résultats selon différentes catégories, qui sont les suivantes :

- Définitions des pathologies étudiées et indications des traitements
- Données cliniques et paracliniques à rechercher avant la prescription
- Efficacité des traitements étudiés (antipsychotiques, benzodiazépines) : efficacité globale ; sur des symptômes spécifiques ; et dosages recommandés
- Observance et risque d'abandon précoce du traitement
- Profil d'effets indésirables des différents antipsychotiques et benzodiazépines
- Choix d'un traitement antipsychotique : éléments à prendre en compte
- Durées recommandées des traitements
- Modalité du suivi clinique et paraclinique du patient sous traitement
- Place de la psychothérapie
- Place du médecin généraliste dans la prise en charge

F. Analyse des données extraites

Une synthèse narrative par comparaison et rapprochement des données a été effectuée. L'évaluation de la qualité et de la méthodologie des articles nous a permis de privilégier les données issues des articles les mieux évalués.

Nous avons résumé ces données sous la forme d'un guide pratique d'aide à la prescription des antipsychotiques dans le cadre d'un premier épisode psychotique en soins primaires (Figure 4). Ce guide et les arguments qui ont mené à sa réalisation sont présentés dans la partie discussion.

IV. Résultats

A. Sélection des études

Notre recherche sur les bases de données informatiques a retrouvé un total de 3810 articles correspondants à nos critères de recherche. Après exclusion des doublons, ce total a été ramené à 3635 articles.

Suite au premier tri des articles sur lecture des seuls titres et résumés, 73 articles ont été sélectionnés.

Puis, la lecture des articles dans leur intégralité nous a amené à une sélection de 28 articles pertinents pour le sujet de cette thèse. 45 articles ont donc été exclus à la lecture des textes complets, dont 1 article dont nous n'avons pas pu obtenir la version complète et 1 qui n'était pas en langue française ni anglaise.

La liste des articles exclus et les raisons de leurs exclusions sont détaillés en Annexe 1.

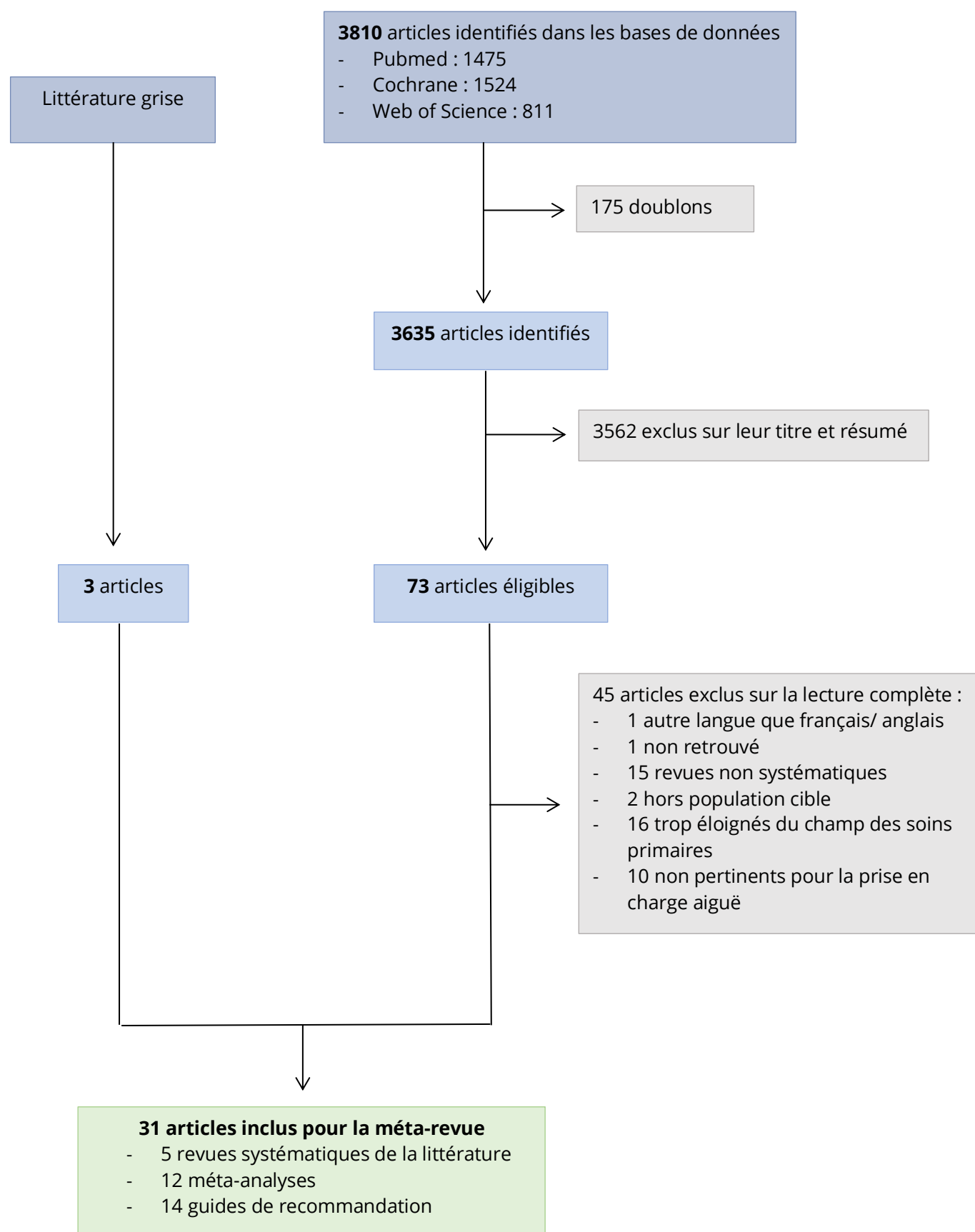
Par la suite, la revue de la littérature grise a retrouvé 3 articles supplémentaires.

Nous avons tous deux effectué ce travail de recherche et de sélection des articles de façon indépendante, puis avons mis en commun nos résultats.

Au total, **31 articles** ont donc été retenus pour l'élaboration de notre méta-revue systématique.

L'ensemble de ces données sur la sélection des articles est résumée dans le diagramme de flux ci-dessous (Figure 1).

Figure 1 : Diagramme de flux (flow chart) de sélection et inclusion des articles



Nous avons procédé à l'évaluation de ces articles. Le détail des évaluations de la qualité des articles est disponible en annexe : grille AGREE-II (Annexe 3) pour les guides de recommandation ; grilles PRISMA (Annexe 6) et R-AMSTAR (Annexe 7) pour les revues systématiques et méta-analyses.

Concernant les 17 revues systématiques et méta-analyses, tous à l'exception d'un article remplissent au moins la moitié des critères de la grille PRISMA, et trois articles remplissent tous les critères. Les 12 méta-analyses ont toutes des scores supérieurs à 74%. La totalité des articles ont rempli au moins la moitié des critères de la grille R-AMSTAR. La méta-analyse la mieux évaluée (36) a un score PRISMA/R-AMSTAR de 100%/100% ; et la moins bien évaluée (37) de 42%/50%. Parmi ces articles, figurent quatre méta-analyses en réseaux comparant respectivement 33, 32, 8 et 15 antipsychotiques en terme d'efficacité et de tolérance (38–41). Ces méta-analyses ont un grand intérêt car elles présentent des comparaisons indirectes entre des médicaments n'ayant pas été directement comparés au cours d'essais cliniques. Ces données permettent de faire la synthèse et la hiérarchie des traitements d'une pathologie en se basant sur une surface sous la courbe des probabilités de rang cumulées (38,42).

Concernant les 14 guides de pratique, trois articles ont obtenu moins de la moitié du score maximal. En général, les scores sont les plus bas pour les critères concernant l'applicabilité des recommandations. La recommandation la mieux évaluée est celle du NICE (*National Institute for health and Care Excellence*) (43) publiée en 2014, avec un score AGREE-II de 85%. La moins bien évaluée (44) est une recommandation des États-Unis datant de 2006, avec un score AGREE-II de 34%.

Cinq des recommandations incluses (36%) sont Européennes (Royaume Unis, Allemagne) et quatre (29%) sont Nord-Américaines (États-Unis, Canada). Deux des recommandations (14%) sont internationales. Les guides de pratique restants (21%) proviennent de pays d'Asie, d'Amérique du Sud (Brésil) et de l'Australie.

Quatre recommandations ne mentionnent pas leur mode de financement et une recommandation de bonne pratique est financée par un laboratoire (45).

Sur l'ensemble des articles inclus, les trois quarts concernent la schizophrénie. En effet, 24 articles (77%) portent sur la prise en charge des troubles psychotiques (schizophrénie et troubles apparentés), dont 6 articles (19%) exclusivement focalisés sur leur prise en charge aiguë (exacerbation aiguë d'une schizophrénie connue ou premier épisode psychotique).

Deux articles (6%) portent sur les troubles anxieux ; et quatre articles (13%) sur l'agitation psychomotrice. Enfin, un des articles aborde l'ensemble des troubles psychiatriques.

Toutes les recommandations pour la pratique clinique s'adressent à un large public cible (« *cliniciens* », « *professionnels de santé* »).

Quatre d'entre elles (29%) présentent explicitement leurs recommandations comme pouvant être « utiles » pour les médecins généralistes (43,46–48). Le *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)* et la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)* ont publiés des versions résumées et centrées sur les points les plus

pertinents pour la médecine générale. En revanche, aucune des revues systématiques n'est fondée spécifiquement sur des études réalisées en soins premiers.

Les deux guides de recommandations sur l'agitation ne portent pas sur les soins primaires.

Le tableau 2, ci-dessous, résume les principales caractéristiques des articles, leur évaluation méthodologique, ainsi que les principaux résultats.

Tableau 2 : Caractéristiques des articles inclus et principaux résultats

Guides thérapeutiques / Recommandations pour la bonne pratique (triés par type de pathologie et ordre décroissant d'évaluation)						
Pathologie	Schizophrénie et autres troubles psychotiques (trouble schizoaffectif, schizophréniforme, trouble délirant)					
Titre de l'article	Évaluation AGREE-II	Population étudiée	Méthode	Financement	Conflit d'intérêt	Pays
Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management (NICE, 2014) (43)	85%	Adulte (>18 ans) avec début des symptômes avant l'âge de 60 ans	Revue systématique de la littérature et méta-analyse. Évaluation de la qualité des preuves par la méthode GRADE. Recommandation par consensus du groupe multidisciplinaire (psychiatres, psychologues, médecins généralistes, infirmiers..) +/- avis d'experts internationaux après discussion	Public	Oui	Royaume Uni
	Principaux résultats	Premier épisode psychotique : - Le <u>ttt</u> repose sur : antipsychotique oral + <u>TCC</u> +/- thérapie familiale. Éviter association de 2 AP, hors courtes périodes. - <u>Bilan avant d'introduire un AP</u> : atcd psychiatriques et médicaux, liste des ttt, tabagisme, act physique, relation sociale, éducation/profession, statut économique. Poids, taille, Fc et TA. Bio (GAJ, HbA1c, EAL, prolactinémie) +/- ECG (si nécessaire avant le ttt choisi ou si FDRCV). - <u>Choix de l'AP</u> : doit se baser sur une décision conjointe et individualisée entre le médecin et le patient, après avoir discuté des bénéfices et des effets indésirables que le patient ne souhaite pas, incluant : EI métaboliques ; EI extra-pyramidaux ; cardiovasculaire ; hormonal. - <u>Dose</u> : débiter à faible dose en augmentant progressivement (titration) - <u>Surveiller</u> : réponse au ttt, adhérence, effets indésirables, poids (1x/S pdt 6S puis à 3 mois et annuellement), tour de taille annuellement, TA à 3 mois puis annuellement, GAJ HbA1c EAL à 3 mois puis annuellement. - <u>Place du médecin généraliste</u> : pas d'introduction d'AP, sauf si fait avec l'avis d'un psychiatre. Les patients doivent être évalués dans les plus brefs délais, en hospitalier ou en ambulatoire. Une fois le patient stabilisé, le suivi est fait par MT. Exacerbation aiguë de schizophrénie : - Privilégier une prise en charge ambulatoire (home treatment team) plutôt qu'une hospitalisation. - Traitement antipsychotique oral ou révision du traitement déjà existant. Choix selon les mêmes critères + TCC. - Informer les patients du risque élevé de <u>rechute</u> en cas d'arrêt du ttt avant 1 à 2 ans. - Clozapine si absence de réponses à au moins 2 autres antipsychotiques dont un de 2^{ème} génération.				
Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults (Canadian Journal of S., 2017) (49)	74%	Adultes	Revue systématique de la littérature. Évaluation des guidelines selon la grille AGREE II. Sélection des recommandations par des groupes multidisciplinaires. Recommandations élaborées suivant la méthode GRADE. Inclusion finale des recommandations par vote anonyme. Évaluation externe par des praticiens, patients et familles.	Aucun	Oui (4 auteurs sur 6)	Canada
	Principaux résultats	Premier épisode psychotique : - <u>Traitement</u> = antipsychotique. Le pronostic est meilleur si la période sans traitement est courte. Pas de supériorité d'une spécialité en terme d'<u>efficacité</u>. - Le <u>choix de l'antipsychotique</u> doit être discuté entre le médecin et le patient +/- son entourage, selon les bénéfices, les possibles effets indésirables et la galénique. - <u>Dose</u> minimale efficace. Augmentation progressive des doses sur plusieurs semaines. - <u>Évaluation de l'efficacité</u> entre 2 et 4 semaines en l'absence d'intolérance. En cas de mauvaise réponse au ttt, s'assurer de la bonne observance et rechercher l'usage de toxiques. Si pas de réponse à 4 semaines malgré optimisation du dosage : changement de spécialité. - Après résolution des symptômes positifs, <u>poursuite du ttt</u> pendant au moins 18 mois. Efficacité prouvée sur le risque de rechute. Exacerbation aiguë : - <u>Évaluer</u> l'observance et rechercher une prise de toxique. - <u>Traitement d'entretien</u> à poursuivre au moins 2 ans, possiblement 5 ans ou plus. Il peut être oral ou injectable selon les préférences du patient. - Clozapine si persistance des symptômes malgré essais de 2 traitements antipsychotiques. - Traitement de la dépression si associée, éventuellement par antidépresseurs si indiqué.				

Schizophrenia (Deutsches Arzteblatt International, 2020) (50)	73%	Adultes (18-65 ans), enfants et personnes âgées	Revue systématique de la littérature. Évaluation du niveau de preuve. Formulation des recommandations par consensus selon la méthode Delphi, avec avis d'experts.	Public	Oui	Allemagne
	Principaux résultats	- <u>Choix d'un AP</u> : doit être guidé par les effets indésirables (la différence d'efficacité entre les AP est bien plus faible que la différence d'effets indésirables). Prendre en compte le syndrome clinique, les précédentes expériences du patient avec un AP, comorbidités (métabolique, CV, hormonal), âge et préférence du patient. - Débuter par une monothérapie à <u>dose</u> faible, en particulier pour les patients qui présentent un premier épisode psychotique et sont plus vulnérables aux effets indésirables avec une réponse meilleure à faible dose. <u>Évaluer la réponse</u> à 2 semaines. - <u>Effets indésirables</u> : Olanzapine et Clozapine entraîne une prise de poids considérable. L'Aripiprazole, Brexpiprazole, Cariprazine, Halopéridol, Lurasidone, Ziprasidone ont un profil métabolique plus favorable que les autres AP. - Expliquer les risques de <u>rechute</u> en cas d'arrêt du traitement. - <u>Si décision d'arrêt du ttt med</u> : poursuivre consultations régulières pendant au moins 2 ans pour détecter des signes précoces de rechute (trouble du sommeil, symptômes dépressifs) et poursuivre intervention pour aider à gérer la vie quotidienne. - En cas de non réponse thérapeutique, la clozapine doit être essayé avant une combinaison d'antipsychotique. - Associer une TCC au ttt médicamenteux. Autres <u>thérapies</u> recommandées grade A : psychoéducation, thérapie familiale, remédiation cognitive.				
The 2016 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists guidelines for the management of schizophrenia and related disorders (47)	72%	Adultes ayant un premier épisode psychotique ou autre trouble apparenté	Revue de littérature par le <u>Collège des Psychiatres Australiens et Néozélandais</u> (psychiatres, psychologue, pharmacien), dans leur domaines d'expertise. Évaluation de la qualité des preuves et formulation de recommandations selon l'EBM. En cas de faible niveau de preuve : recommandation type consensus d'expert. Plusieurs révisions avant publication.	RANZCP	Oui	Australie, Nouvelle Zélande
	Principaux résultats	- Qq données en faveur d'une meilleure <u>efficacité</u> des AP de 2 ^{ème} G par rapport aux 1 ^{ère} G dans le traitement aigu des symptômes positifs. - Utiliser la <u>dose</u> minimale efficace d'AP pour minimiser les effets indésirables (EBR II). Prescrire une monothérapie (EBR II). - <u>Bilan avant un ttt AP</u> : atcd med, IMC, bio (GAJ, HbA1c, EAL, prolactinémie, NFS, HCG), ECG, EEG. +/- IRMc (consensus d'expert avec divergence sur sa nécessité en systématique) - <u>Effets indésirables principaux</u> des AP de 2 ^{ème} G = métabolique et cardiaque. Le suivi et les mesures hygiéno-diététiques doivent débuter tôt. Privilégier les AP ayant le moins de risque de prise de poids. En cas de prise de poids ou autres trouble métabolique du au ttt : switcher pour un AP plus neutre sur le poids (EBR II). Sinon, considérer l'introduction de metformine pour réduire le gain de poids et l'hyperinsulinisme (EBR II). - <u>Le choix d'un antipsychotique repose sur</u> (EBR I) : préférence individuelle du patient, après avoir discuté avec lui/elle des bénéfices et effets indésirables attendu ; réponse du patient à un précédent traitement ; tolérance individuelle ; potentiels effets indésirables au long court. - Tabac : augmente le métabolisme de certains AP (clozapine, olanzapine, halopéridol) via induction des CYP 1A2. - Ttt médicamenteux à utiliser en combinaison avec des interventions <u>psychosociales</u> (EBR II) : psychoéducation, TCC... - <u>Benzodiazépines</u> : utiles pour l' <u>anxiété</u> , à court terme. <u>Premier épisode psychotique</u> : - Objectif des soins = ttt le plus rapide possible, dans le but de réduire la durée de psychose non traitée (EBR I). - « start low, go slow » (sujets jeunes plus sensibles aux effets indésirables). Préférer AP de 2 ^{ème} G en raison d'une meilleure tolérance (extrapyramidale) et meilleure prévention de la rechute que les AP de 1 ^{ère} G (consensus d'expert). <u>En 1ère intention</u> : Amisulpride ; Aripiprazole ; Quétiapine ; Risperidone ; Ziprasidone. - Si absence de <u>réponse</u> à 3 semaines : augmenter progressivement la dose, puis si absence de réponse, switch pour un autre AP. Si absence de réponse au 2 ^{ème} AP : essayer Olanzapine (non recommandé en 1 ^{ère} intention en raison de ses effets métaboliques). Si inobservance : considérer un ttt injectable LP (EBR I). - <u>Traitement d'entretien</u> recommandé pendant au moins 2 ans. Idéalement 2 à 5 ans (EBR II). Avant l'arrêt d'un ttt, le patient devrait être en rémission depuis 12 mois. - <u>Place du médecin généraliste</u> : rôle vital, notamment dans le suivi des comorbidités organiques. Dans les schizophrénies stabilisées, le suivi peut être transféré au médecin généraliste. Dans les zones rurales, le médecin généraliste est le médecin référent pour les personnes schizophrènes, davantage que le psychiatre. Des services de téléexpertise peuvent être utiles pour des avis auprès de psychiatres. <u>Trouble du comportement aigue chez une personne schizophrène</u> : - ttt oraux préférables (consensus) : Olanzapine (10-20mg) ; Risperidone (2-6mg) ; Quétiapine (300-800mg) ; Aripiprazole (5-30mg) efficaces pour agitation aigue +/- BZD : Lorazépam 1 à 2mg toutes les 2 à 6 heures, max 10mg/24h.				

Management of schizophrenia (SIGN, 2013) (48)	68%	Adultes	Revue systématique de la littérature. Recommandations élaborées par des groupes pluridisciplinaires. Gradation des recommandations selon le niveau de preuve. Évaluation de la guideline à deux reprises par des groupes d'experts externes.	Non renseigné	Non renseigné	Royaume Uni
	Principaux résultats	Premier épisode psychotique : - Prise en charge spécialisée et multidisciplinaire recommandée d'emblée. - Olanzapine est statistiquement plus <u>efficace</u> sur les symptômes que l'Haloperidol, bien que la différence soit petite. Halopéridol est plus <u>à risque d'arrêt</u>. - En <u>première intention</u>, préférer l'amisulpride, l'olanzapine ou la rispéridone, éventuellement chlorpromazine en 2de intention. - <u>Bilan avant ttt</u> : atcd, tabagisme, TA, bio (GAJ HbA1c, EAL) et si indiqué : prolactinémie et ECG. - <u>Dose</u> minimale efficace. Une association d'antipsychotiques n'est pas recommandée. - Évaluation de l'efficacité du ttt à 2 semaines. Une absence de réponse fera rechercher un problème d'observance ou une prise de toxique. Si il n'y a pas de réponse à 4 semaines malgré optimisation de la dose, considérer un changement d'antipsychotique. Attendre 12 semaines avant de conclure sur l'efficacité. - <u>Traitement d'entretien</u> à poursuivre au moins 18 mois. - Proposer <u>psychothérapie</u> et démarche d'éducation thérapeutique. Impliquer la famille (thérapie familiale). - Ajouter un anti-dépresseur en cas de symptômes dépressifs persistants sous antipsychotiques. - Clozapine pour les patients résistants aux autres antipsychotiques. - <u>Effets indésirables</u> : - <u>Symptômes extra-pyramidaux</u> (rigidité, akathisie, tremblements), à surveiller étroitement les 2 premières semaines. Moins présents avec les AP de 2^{ème} G. Moins présents sous Olanzapine ou Risperidone vs Haloperidol. Dyskinésie tardive : moins fréquent sous Olanzapine - <u>Sédation</u> : moins fréquent sous Halopéridol et sous Aripiprazole. - <u>Prise de poids</u> : Moins fréquent sous Haloperidol, Aripiprazole ou Amisulpride. Important sous Clozapine. Proposer des interventions sur le mode de vie (activité physique, suivi diététique). La metformine a démontré une efficacité dans la prévention de la prise de poids sous antipsychotique. - <u>Élévation du cholestérol et des triglycérides</u> sous Quétiapine > Olanzapine - <u>Élévation de la prolactinémie</u> sous Risperidone > Quétiapine, Haloperidol et Olanzapine. - <u>Suivi</u> : surveillance régulière des EI via : IMC, poids et tour de taille (initial, à 1 mois, 3 mois puis annuellement), TA, glycémie, HbA1c, bilan lipidique (initial, a 1 mois selon la spécialité, a 3 mois puis annuellement), taux de prolactine et ECG (selon la spécialité). Exacerbation aiguë de schizophrénie : meilleure <u>efficacité</u> de l'Amisulpride, Olanzapine, Risperidone et Clozapine par rapport aux AP de 1^{ère} G.				
WFSBP Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia (2012) (51)	67%	Adultes	Mise à jour des précédentes recommandations de la WFSBP. Revue systématique de la littérature. Gradation des recommandations selon la méthode de la WFSBP.	Non renseigné. Absence de financement par un laboratoire pharmaceutique	Oui (les 8 auteurs)	International (Allemagne, USA, Danemark, Brezil, France)
	Principaux résultats	Premier épisode de schizophrénie : - <u>Bilan devant symptômes psychotiques</u> : recherche de toxiques, EEG et ponction lombaire (si maladie inflammatoire ou auto-immune suspectée). Imagerie cérébrale (de préférence IRMc, à défaut TDM) si suspicion de patho organique (encéphalite). - Traitement à initier dès que possible. Débuter à la <u>dose</u> la plus basse possible et augmentation progressive, jusqu'à la dose minimale efficace. - <u>Efficacité</u> similaire entre AP de 1^{ère} et 2^{ème} G. Pas de différence significative entre les différentes molécules pour ce qui est de la prévention des rechutes. Mais moins d'<u>abandon de traitement</u> avec les AP de 2^{ème} G et moins d'effets indésirables extra-pyramidaux. AP de 2^{ème} G sont recommandés en première intention. - <u>Choix de l'antipsychotique</u> à discuter avec le patient en fonction de leurs profils d'effets indésirables, de ses préférences et de sa tolérance à d'anciens traitements. - ttt à poursuivre au moins 2 semaines, et jusqu'à 8 semaines, avant de conclure sur son efficacité. - <u>Traitement d'entretien</u> : idem que celui qui a permis la résolution de la phase aiguë. A poursuivre 1 an après un premier épisode, entre 2 et 5 ans suivant des épisodes récurrents. Durée exacte à établir au cas par cas selon le profil et la motivation du patient. - Clozapine non recommandée en première intention car sur-risque d'agranulocytose et de myocardite. - <u>Ttt des symptômes négatifs</u> : les AP de 2^{ème} G pourraient avoir un léger bénéfice par rapport aux AP de 1^{ère} G, surtout Olanzapine et Amisulpride, et dans une moins mesure Aripiprazole, Clozapine et Quétiapine. Si critère d'un EDC, un ttt anti-dépresseur est nécessaire. La mirtazapine est recommandée en 1^{ère} int avec surveillance ECG. - En cas de risque suicidaire avéré : Clozapine recommandée				

The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements (2010) (52)	61%	Non précisée	Mise à jour des recommandations de 2004. Revue systématique de la littérature. Évaluation de la qualité des preuves et modification des recommandations de 2004 après relecture par des pairs.	National Institute of Mental Health	Oui (2 des 11 auteurs)	USA
	Principaux résultats	Premier épisode aiguë de schizophrénie : - <u>En première intention</u> : un AP autre que l'Olanzapine ou la Clozapine. Pas de supériorité entre 1^{ère} et 2^{ème} G sur le court terme mais quelques données montrent un bénéfice des AP de 2^{ème} G sur le long terme, notamment pour l'Olanzapine et la Risperidone. <u>Abandon du traitement</u> plus fréquent sous Haloperidol qu'avec un AP de 2^{ème} G. Pas de différence entre les différents AP de 2^{ème} G en terme d'efficacité. - <u>Effets indésirables</u> : - <u>Symptômes extrapyramidaux</u> : + important sous Risperidone > Olanzapine = Ziprasidone > Quétiapine > Clozapine. Pas assez de données sur l'Aripiprazole. - Dyskinesie tardive + fréquentes sous AP 1^{ère} G > AP de 2^{ème} G > Clozapine - <u>Prise de poids et troubles métaboliques</u> : + de prise de poids sous Clozapine = Olanzapine > Risperidone = paliperidone = Quétiapine > Aripiprazole = Ziprasidone. - Faible risque d'élévation des lipides sous Risperidone comparé aux autres AP de 2^{ème} G. - <u>Hyperprolactinémie et troubles sexuels</u> : + d'hyperprolactinémie sous Risperidone = paliperidone > AP de 1^{ère} G > Olanzapine > Ziprasidone > Quétiapine = Clozapine > Aripiprazole. - <u>Augmentation du QT</u> : + de risque d'augmentation du QT sous Ziprasidone > Quétiapine = Risperidone = Olanzapine = Haloperidol > Clozapine (effet dose dépendant). L'Aripiprazole et la Chlorpromazine n'augmentent pas significativement le QT. - <u>Évaluation</u> de l'efficacité à 2 semaines minimum et jusqu'à 6 semaines. - <u>Poursuite</u> du ttt efficace lors d'une phase aiguë, à la même <u>dose</u> (minimale efficace), pour prévenir les rechutes et l'aggravation des symptômes positifs. Quelques données suggèrent une supériorité des AP de 2^{ème} G sur ceux de 1^{ère} G dans cette indication. Exacerbation aiguë de schizophrénie : - Le <u>choix du traitement</u> doit se faire selon les profils d'effets indésirables, les atcd du patient et sa tolérance à de précédents traitements, et à son adhérence. - Si résistance aux traitements (essais de 2 antipsychotiques) : essai Clozapine au moins 8 semaines. Clozapine efficace en cas d'hostilité et d'<u>agressivité</u> persistant malgré un traitement efficace. Également à considérer en cas d'idées suicidaires marquées. Si agitation : antipsychotique oral ou IM, +/- associé à une benzodiazépine.				
Recommendations for the optimal care of patients with recent-onset psychosis in the Asia-Pacific region (2016) (45)	60%	Patients ayant un premier épisode psychotique récemment diagnostiqué	Revue de littérature par un groupe international principalement de la région Asie-Pacifique. Pas de gradation du niveau de preuve.	Laboratoire (Janssen Asia-Pacific)	Oui	Région Asie-Pacifique (Hong Kong, Chine, Australie, Inde, Indonésie, Malaisie, Philippines, Taiwan, Thaïlande, Singapour), Espagne et Afrique du Sud
	Principaux résultats	- L'<u>adhérence au ttt</u> est cruciale pour prévenir une rechute et améliorer les effets au long court de la schizophrénie. Les patients doivent être informés des dangers d'arrêter le ttt et de la nécessité de le poursuivre même en cas d'amélioration des symptômes. - <u>Efficacité</u> similaire entre AP de 1^{ère} et 2^{ème} génération sur les symptômes généraux et la réponse au traitement. Les AP de 2^{ème} génération sont meilleurs en terme d'<u>interruption de ttt</u>, le ttt des <u>syndromes négatifs</u> et la cognition globale, avec moins d'<u>effets indésirables</u> extra-pyramidaux. En revanche, les AP de 2^{ème} génération sont associés à une prise de poids plus importante, notamment Olanzapine, Clozapine et Quétiapine (tandis que Ziprasidone et Aripiprazole ont un meilleur profil). - Les AP sont des ttt efficaces d'un PEP à des <u>posologies</u> plus basses que pour des patients chroniques, et avec un risque accru de survenu d'effet indésirable. - L'Aripiprazole et la Quétiapine semblent améliorer les <u>syndromes dépressifs</u> dans les FEP. - La Clozapine a des propriétés anti-suicide mais cet effet peut prendre plusieurs mois et de fortes doses. - Les <u>thérapies</u> psychosociales doivent être proposées précocement pour prévenir la détérioration psychosociale et des fonctions cognitives. TCC, éducation thérapeutique, groupe de soutien et thérapies familiales.				
	57%	Adultes	Mise à jour des précédentes recommandation par un groupe d'experts . Évaluation du niveau de preuve selon la qualité méthodologique. Deux brouillons avant la version finale	Aucun	Oui	UK

Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia (2020) (53)	Principaux résultats	- En <u>soins primaires</u>, dans le cas d'une suspicion de trouble psychotique, le patient doit être référé en soin secondaire, dans un délai de maximum 1 semaine, si possible (grade D). Un long délai sans ttt peut aussi entraîner une détérioration avec des symptômes plus sévères sur le moyen terme. - Phase prodromale : at-risk mental state (ARMS) : 15-30% de risque de développer une authentique psychose à 1 an et > 36% à 3 ans. - A cette phase, des <u>doses</u> faibles d'antipsychotiques peuvent être utilisées (hors AMM), sur une période courte. - La <u>TCC</u> peut améliorer les symptômes psychotique et peut être une alternative au ttt pharmacologique (grade D). - Premier épisode psychotique : - Des BZD peuvent être utilisées pour le ttt de l'<u>anxiété et l'agitation</u> (diazépam, lorazépam) ou l'insomnie (zopiclone) pendant une courte période (2 semaines). - <u>Bilan avant ttt</u> : atcd perso et fam (IDM, mort subite au 1^{er} degré, diabète type 2...). TA, Fc, IMC. Bio (iono, créat et DFG, glycémie +/- HbA1c, BH (PAL, TGO, TGP) + TSH, EAL, CRP, calcémie, prolactine ; dosage des toxiques urinaires. ECG (QT, éliminer trouble du rythme, brugada..). +/- imagerie cérébrale (TDM ou IRM) - Les <u>thérapies</u> type TCC et thérapies familiales semblent efficaces, en combinaison avec un ttt AP, pour les symptômes de psychoses (grade C). - <u>Choix d'un antipsychotique</u> : le ttt de 1^{er} choix est une monothérapie d'antipsychotique. - Pas d'indication solide qu'un ttt antipsychotique soit plus <u>efficace</u> qu'un autre pour les PEP. Certains médicaments semblent être un peu plus performants (olanzapine, amisulpride, risperidone). Les différences d'effets indésirables semblent davantage être liés à l'<u>inobservance thérapeutique</u>. Le choix d'un AP doit donc se faire avec le patient, principalement selon le <u>profil d'effet indésirable</u> (notamment sédation, EI métabolique) (consensus d'expert). - <u>Dose</u> de base inférieure aux doses recommandées pour une phase stable (grade B). - Suggestion de hiérarchie des AP oraux en fonction du <u>risque de prise de poids et sd métabolique</u> : faible risque = Amisulpride, Aripiprazole, Asenapine, Cariprazine, Halopéridol, Lurasidone, Ziprasidone / risque moyen = palipéridone, Quétiapine, Rispéridone / haut risque = Clozapine, Olanzapine. - Risque d'<u>hyperprolactinémie</u> + important avec Rispéridone, Palipéridone, Amisulpride et Halopéridol. Et risque le plus faible avec Aripiprazole, Clozapine, Cariprazine, Quétiapine. L'ajout d'Aripiprazole 5mg/j à un ttt AP pré-existant peut <u>aider à normaliser le taux de prolactine</u>. - <u>Symptômes négatifs</u> : les AP ont un effet clinique limité. L'Amisulpride a une AMM pour le ttt des schizophrénies avec symptômes négatifs prédominants. Une bithérapie par antipsychotique améliore significativement les symptômes mais avec un effet clinique trop peu marqué pour justifier une recommandation. - <u>Symptômes dépressifs</u> : qq données en faveur d'une meilleure efficacité des AP de 2^{ème} G (notamment Quétiapine vs Halopéridole et Amisulpride vs Rispéridone). - <u>Évaluation</u> de l'efficacité (diminution du score PANSS de 25% minimum) dès 2 semaines de ttt. Mais prématuré de parler d'échec avant 4-6 semaines. - Après la rémission des symptômes, le traitement par antipsychotique à dose efficace doit être <u>maintenu</u> pendant au moins 2 ans afin de diminuer le risque de rechute (grade B). Décision de continuer ou non le ttt se fait avec le patient, en fonction des avantages (diminution rechute) et inconvénients (EI) du ttt (consensus d'expert). - Épisode psychotique aigu (exacerbation) : - <u>Choix du ttt</u> selon les mêmes principes que lors du premier épisode, en prenant en compte également la réponse antérieure du patient à un ttt. - <u>Doses</u> sont plus importantes dans un épisode aigu comparé à un premier épisode et doivent être réévaluées. - Pas de preuves assez solides d'un bénéfice à une combinaison de deux antipsychotiques. Cela doit donc être évité, hors période courtes de switch (grade B). - Quand l'adhérence est pauvre ou selon la volonté du patient, un antipsychotique de longue durée par voie injectable peut être proposé (grade B).				
"Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia (2013) (54)	35%	Patients non violents et sans comorbidité	Revue de littérature basée sur des guidelines variées, publiées et non publiée. Pas de méthodologie décrite.	Non renseigné	Oui	USA, UK
	Principaux résultats	- <u>Bilan avant l'introduction d'un AP</u> : évaluer le risque suicidaire. Poids, IMC, tour de taille, TA, Fc. Bio (GAJ, prolactine, EAL, iono, DFG créat, BH, TSH), +/- dépistage IST, HCG, dosage toxiques. ECG (avant chlorpromazine, ziprasidone). Considérer une imagerie cérébrale si présentation atypique. - Les AP de 2^{ème} G pourraient avoir une <u>efficacité</u> supérieure pour le traitement des <u>symptômes cognitifs, négatifs</u> et affectifs. Les AP ont à peu près tous la même efficacité sur les <u>symptômes positifs</u>. - <u>Choix du ttt</u> en fonction : de la sévérité des symptômes ; atcd de réponse à un ttt et atcd d'EI à un ttt ; préférence sur la posologie (1x/j) ; effets indésirables du ttt ; préférence du patient ; galénique disponible (ex : formes orales également disponibles en forme injectable LP si patient inobservant). - Utiliser une <u>dose</u> plus faible dans les PEP du fait d'une plus grande susceptibilité aux effets indésirables extrapyramidaux et métaboliques. - Initier un ttt antipsychotique le plus rapidement possible, en discutant des bénéfices et risques du ttt avec le patient. - Attendre au minimum 3 semaines et au maximum 6 S avant de changer de traitement. Utiliser des échelles pour évaluer l'évolution clinique (ex : PANNS, BPRS...). - En cas d'inefficacité : évaluer l'observance au ttt ; une diminution d'absorption/ accélération du métabolisme ; +/- dosage plasmatique. - <u>Examen dans le cadre du suivi</u> : GAJ et HbA1c dans les 4 mois d'un nv ttt puis annuellement ; EAL tous les 6 mois ; prolactinémie que si symptômes cliniques ; recherche de signes clinique de sd extrapyramidal (toutes les semaines à l'initiation du ttt jusqu'à dose stable, puis à chaque cs). - Éducation du patient et de sa famille sur sa maladie, sur les signes de rechute et les stratégies pour y faire face. Traiter une comorbidité notamment un tabagisme - Clozapine devrait être utilisée pour les patients avec idées suicidaires persistantes, agressivité ou addiction ; ou suite à un échec de 2 autres AP dont un de 2^{ème} G. - Les <u>BZD</u> peuvent être utiles pour le traitement de l'<u>agitation et anxiété</u>, surtout à court terme, mais en prenant en compte le risque de dépendance.				

Guidelines for clinical treatment of early course schizophrenia (2006) (44)	34%	Non spécifié	Résumé basé sur une revue de littérature (non systématique). Peu de méthodologie décrite.	Non renseigné	Non renseigné	USA
	Principaux résultats	Phase prodromale pré-psychotique - Il s'agit de la phase précède un premier épisode psychotique pendant qql semaines à années avec des symptômes de psychose atténué et un déclin fonctionnel. - La <u>TCC</u> peut être bénéfique. - A cette phase, les ttt antipsychotiques ne sont pas indiqués. Qd toutefois ils semblent indiqués (balance bénéfice risque), il faut introduire la dose efficace la plus faible possible, en accord avec le patient, sous forme d'un « test thérapeutique » de 6 semaines. En phase psychotique aiguë : - but: créer une alliance thérapeutique avec le patient pour favoriser l'adhérence au ttt ; gérer l'agitation ; stabiliser les symptômes psychotiques ; développer un plan de soin approprié. - <u>Bilan avant l'introduction d'un ttt</u> : recherche de pathologies préexistantes (diabète, hérédité cardiovasculaire) - Le ttt par antipsychotique doit être <u>initié</u> dès que possible, sauf en cas de doute diagnostic. - Les antipsychotiques de 2^{ème} G sont la base du ttt, avec une titration de la <u>dose</u> dans l'objectif d'avoir la dose minimale efficace. - <u>Le choix d'un médicament</u> parmi les antipsychotiques doit se baser sur la réponse précédente à un ttt AP (si il y a eu), le profil d'effet indésirable "privilégié", la voie d'administration préférée par le patient. - Des ttt adjoints peuvent être nécessaire pour les <u>symptômes dépressifs</u>, l'insomnie ou l'anxiété. - Les AP sont associés à des <u>effets indésirables</u> type prise de poids, dyslipidémie, hyperglycémie, effets cardiovasculaires, notamment les AP de 2^{ème} G (en particulier Olanzapine et Clozapine). - <u>Suivi</u> régulier (IMC, GAJ, EAL, TA) doit être poursuivi. - La <u>psychoéducation</u> et l'éducation des proches peuvent permettre d'apaiser le patient et l'aider à prendre des décisions et accepter le ttt. Les TCC est un ttt de choix. En cas d'agitation : BZD d'action rapide (lorazepam) ou/et antipsychotique d'action rapide (rispéridone, olanzapine).				
Pathologie	Troubles anxieux					
Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and OCD (British Association for Psychopharmacology, 2014) (46)	72%	Adultes 18-65 ans.	Consensus d'experts internationaux à partir de revues systématiques et d'essais randomisés. Pas de méthodologie systématique pour le choix des sources. Gradation des recommandations selon le niveau de preuve de la source.	Aucun	Non renseigné	Royaume Uni
	Principaux résultats	- <u>Avant le ttt</u> : rechercher comorbidités psychiatriques, traiter une dépression si présente, utiliser des questionnaires comme outil de dépistage des troubles anxieux. - <u>Traitement</u> : traitement pharmacologique selon la sévérité, l'évolution des symptômes dans le temps (fréquence des attaques de panique dans le trouble panique), leur impact fonctionnel et la présence de comorbidités psychiatriques. - <u>Choix du traitement</u> se fera selon les caractéristiques de chaque spécialité, ses effets indésirables et les préférences du patient. - Discuter des <u>effets indésirables des traitements</u> (notamment troubles érectiles, diminution de la libido sous ISRS, hypersudation sous IRSNA, somnolence sous benzodiazépines, prise de poids sous antipsychotiques), pouvant pousser le patient à stopper le traitement. Informer sur le risque de dépendance au traitement choisi. - ISRS en première intention pour les troubles anxieux car efficacité démontrée et généralement bien toléré. Éventuellement antiépileptiques (gabapentine). - <u>Poursuite du ttt</u> jusqu'à 3 mois avant de statuer sur son efficacité, puis poursuivre le ttt pdt au moins 6 mois. Arrêt progressif. - Benzodiazépines (Alprazolam, Diazépam, Lorazepam, Clonazepam) <u>efficaces</u> mais à utiliser pour de <u>courtes périodes</u> (premières semaines du ttt). Prévenir le patient des conséquences d'un arrêt brutal du traitement (rebond, syndrome de sevrage..). - La <u>psychothérapie</u> a une efficacité similaire à la pharmacothérapie sur l'anxiété en phase aigüe (TCC). - Le ttt des troubles anxieux peut être initié en <u>soins primaires</u>. Adressage en milieu spécialisé proposé si échec d'au moins 2 tentatives de traitement, ou dépression sévère associée ou de risque de suicide, ou comorbidités.				
Pathologie	Agitation					
Brazilian guidelines for the management	67%	Adultes (18 à 65 ans). Exclusion des enfants, adolescents, personnes âgées et femmes enceintes	Revue systématique de la littérature par un comité de psychiatres. Évaluation de la qualité des preuves selon l'Evidence Based Medicine.	Non renseigné	Oui (5 auteurs sur 14)	Brésil

of psychomotor agitation (2019) (55)	Principaux résultats	- Formes orales à privilégier par rapport aux formes IM, si le patient est coopérant pour prendre le traitement (grade D). Privilégier les formes orodispersibles qui facilitent l'absorption et la rapidité d'action (grade D). Éviter l'utilisation de différentes voie d'administration simultanées (per os + IM) - <u>Efficacité des antipsychotiques</u>: Éviter l'utilisation de Chlorpromazine (LARGACTIL) par voie IM, en raison du risque d'hypotension sévère brutale. L'Haloperidol per os a une efficacité similaire à la Risperidone et Olanzapine orales (grade B) mais avec symptômes extra-pyramidaux plus fréquents. Loxapine a prouvé son efficacité pour le contrôle de l'agitation contre placebo, notamment sous forme inhalée (grade A). - <u>Effets indésirables des AP</u>: hypotension, allongement du QT avec risque de torsade de pointe (surtout sous forme IM/IV) et symptômes extrapyramidaux. - <u>Efficacité des benzodiazépines</u>: Peu de données sur l'utilisation orale des BZD pour le contrôle de l'agitation. Une revue systématique de la littérature ne retrouve pas d'argument ni en faveur ni contre l'utilisation des BZD dans l'agitation, associées ou non avec un antipsychotique. - <u>El des BZD</u>: sédation et dépression respiratoire. - Utilisation des BZD orale dans l'agitation psychomotrice uniquement en association avec antipsychotique (grade B); ou en cas de contre-indication aux AP. - <u>Antipsychotiques per os recommandés pour le traitement de l'agitation</u> = Risperidone (cp, sol buv, cp orodispersible); Olanzapine (cp, cp orodispersibles); Asenapine; combinaison Risperidone + Lorazepam (grade B). - Combinaison des traitements AP + BZD = majoration des effets indésirables (notamment respiratoire et sédation). A considérer en cas d'agitation sévère (trouble du comportement, agressivité) (grade D) et en milieu adapté (hospitalisé) pour surveillance respi et ECG. - si besoin, le même ttt peut être réadministré jusqu'à la dose maximale journalière. Ensuite, si inefficacité: essayer un autre ttt.				
Assessment and management of agitation in psychiatry (2016) (56)	64%	Adultes (> 18 ans) ayant différents troubles psychiatriques (schizophrénie, trouble bipolaire, dépression..) Exclusion des démences.	Revue systématique de littérature par un ensemble d'expert international en santé mentale sélectionnés pour leur publications sur la prise en charge de troubles aigus psychiatriques. Évaluation de la qualité méthodologique (Jadad) et de la qualité des preuves. Consensus d'expert selon la méthode Delphi.	Aucun	Oui	International (Espagne, Autriche, USA, Argentine, Australie, Brésil, UK, Grèce, France, Allemagne, Hong Kong, Chine, Italie, Canada)
	Principaux résultats	- <u>Devant une agitation</u>: identifier la cause sous-jacente (affection médicale générale, intoxication, trouble psychiatrique). Éliminer une confusion, une intoxication ou un sevrage. - <u>But des soins psychiatriques d'urgence</u>: anxiolyse rapide sans sédation excessive; éviter la contrainte; traiter de la manière la moins invasive possible; créer une alliance thérapeutique; s'assurer d'un plan de soin approprié après la crise. - Utiliser d'abord des techniques de <u>désescalade</u> verbale pour calmer le patient et gagner sa coopération. Proposer médication volontaire (avec le consentement du patient). Privilégier les formes orales aux formes IM. - Pas de revues de qualité sur l'<u>efficacité</u> des BZD orales en monothérapie pour le ttt de l'agitation. - Halopéridol (15mg/j), Risperidone (2-6mg/j) et Olanzapine (20mg/j) d'<u>efficacité</u> similaire pour une diminution de l'agitation à 2h. Aripiprazole également d'efficacité similaire à Olanzapine dans l'agitation. Quétiapine (150-750mg) réduit significativement l'agitation contre placebo avec efficacité similaire à Halopéridol chez patients schizophrènes. - <u>Effets indésirables</u>: moins d'El sous Olanzapine vs Halopéridol. Augmentation des TG, GAJ et prolactine > sous Olanzapine par rapport à Aripiprazole. - Il est <u>préférable d'utiliser en première ligne</u> un AP de 2^{ème} génération. L'Olanzapine (jusqu'à 40mg/j) est l'AP de 2^{ème} G pour lequel il existe le plus de données sur son efficacité vs Halopéridol. - <u>si agitation secondaire à sevrage alcoolique</u>, privilégier les BZD. A l'inverse, si agitation secondaire à intoxication alcoolique, privilégier un antipsychotique. - Éviter administration concomitante d'Olanzapine IM et BZD en raison des <u>effets indésirables dangereux</u> induit par l'interaction de ces 2 ttt (hypotension, bradycardie, détresse respiratoire)				

Revue systématique de la littérature et méta-analyses (triés par type de pathologie et par ordre décroissant d'évaluation)						
Pathologie	Schizophrénie et autres troubles psychotiques					
Titre de l'article	Évaluation PRISMA / R-AMSTAR	Population étudiée	Méthode	Financement	Conflit d'intérêt	Pays
Chlorpromazine versus atypical antipsychotic drugs for schizophrenia. 2016 (36)	100% / 100%	Majoritairement originaires de Chine. Pas de critères d'âge.	Revue systématique de la littérature. Évaluation des articles et méta-analyse suivant la méthode Cochrane.	Public, agence gouvernementale (NHS UK et fond national Chinois)	Aucun	Chine ; Royaume Uni
	Principaux résultats	<u>Efficacité et tolérance de la Chlorpromazine vs :</u> - <u>Olanzapine</u> : Meilleure efficacité clinique, meilleure qualité de vie, moins d'EI avec Olanzapine. Pas de différence significative concernant risque de rechute. - <u>Risperidone</u> : Pas de différence significative concernant l'efficacité clinique, le risque d'effets indésirables extrapyramidaux. Meilleure qualité de vie sous Risperidone. - <u>Quétiapine</u> : Pas de différence significative concernant l'efficacité clinique. Moins d'effets extrapyramidaux et meilleure qualité de vie sous Quétiapine.				
Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia. 2017 (38)	100% / 91%	Tout patient sans critère d'âge ayant un premier épisode psychotique	Revue systématique de la littérature. Meta-analyse par paires et en réseau de 33 antipsychotiques. Hiérarchisation des ttt à l'aide de la surface sous la courbe des probabilités de rang cumulés.	Public (German Federal Ministry of Education and Research)	Oui (2 auteurs sur 9)	Allemagne
	Principaux résultats	<u>Premier épisode psychotique</u> - La durée sans traitement de la maladie est associée à un plus mauvais pronostic à long terme. Durant un premier épisode de schizophrénie, les patients répondent généralement mieux au ttt AP. - <u>Efficacité des antipsychotiques</u> : - <u>Efficacité globale</u> : Olanzapine, Ziprasidone, Amisulpride et Risperidone > Haloperidol. - <u>Réduction des symptômes positifs</u> : Amisulpride > Quétiapine. - <u>Réduction des symptômes négatifs</u> : Olanzapine > Haloperidol et Risperidone. - <u>Abandon du traitement</u> : Haloperidol + abandonné que la plupart des AP de 2 ^{ème} G. Observance sous Aripiprazole, Quétiapine, Risperidone et Olanzapine > Haloperidol. - peu de différence en terme d'efficacité entre les différents AP de 2 ^{ème} G. Seul l'Halopéridol semble sous-optimal (niveau de preuve faible). - <u>Effets indésirables</u> : le profil d'effets indésirables doit guider la prescription - <u>Akathisie</u> : moins d'akathasie sous Quétiapine < Olanzapine < par rapport à Haloperidol, Aripiprazole, Risperidone. - <u>Prise de poids</u> : moins de prise de poids sous Risperidone, Haloperidol < Olanzapine. L'Olanzapine > tous les autres AP 2 ^{ème} G. - <u>Hyperprolactinémie</u> : Risperidone > autres AP de 2 ^{ème} G - <u>Sédation</u> : davantage de sédation sous Quétiapine > Risperidone et Aripiprazole				
Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode	96% / 84%	Adultes, à l'exclusion des schizophrénies résistantes, des 1 ^{er} épisodes et d'une prédominance de signes négatifs	Revue systématique de la littérature d'essais contrôlés randomisés publiés ou non, comparant un antipsychotique avec un autre ou contre placebo. Méta-analyse en réseau (méthode Bayésienne). Hiérarchisation des ttt à l'aide de la surface sous la courbe des probabilités de rang cumulés.	Financement par organisme national (German Ministry of Education and Research)	Oui (3 des 13 auteurs)	Allemagne, USA
	Principaux résultats	- <u>Efficacité</u> : tous les AP réduisent significativement l'ensemble des symptômes de la schizophrénie contre placebo. Peu de différence significative d'efficacité entre les différents AP. Clozapine, Amisulpride, Zotepine, Olanzapine et Risperidone réduisent significativement + les symptômes globaux que les autres AP. - <u>Symptômes positifs de la schizophrénie</u> : Amisulpride, Risperidone, Olanzapine, Paliperidone et Haloperidol significativement > aux autres AP. - <u>Symptômes négatifs</u> : Clozapine, Amisulpride et Olanzapine sont plus efficaces. Ils entraînent aussi une réduction significative des sympt. dépressifs + importante que les AP de 1 ^{ère} G.				

schizophrenia. 2019 (39)		- Olanzapine, Paliperidone, Quétiapine, Lurasidone et Brexpiprazole associés à une amélioration significative de la vie sociale, comparé au placebo (peu d'études). <u>Effets indésirables</u> : - <u>Prise de poids</u> : prise de poids significativement plus importante sous Zotepine > Olanzapine > Sertindole. - <u>Symptômes extrapyramidaux</u>: moins d'utilisation de ttt antiparkinsonien et d'akathie sous Clozapine < Sertindole < placebo < Olanzapine < Quétiapine < Asenapine < Aripiprazole < comparé à Halopéridol. - <u>Hyperprolactinémie</u> : Olanzapine, Asenapine, Lurasidone, Sertindole, Halopéridole, Amisulpride, Risperidone, Paliperidone entraînent une augmentation significative de la prolactine. - <u>QT</u> : augmentation du QT est significative pour Quétiapine < Olanzapine < Rispéridone < Asenapine < Ziprasidone < Amisulpride < Sertindole. - <u>Somnolence</u> : 56% des AP étudiés étaient significativement plus sédatifs que le placebo. La Clozapine en entraînent le plus. - <u>Effets indésirables anticholinergiques</u> : Rispéridone, Halopéridol, Olanzapine, Clozapine, Chlopromazine, Zotepine, Thioridazine et Quétiapine > placebo - Davantage de patients ont <u>arrêtés</u> un ttt en raison d'une inefficacité (40%) que d'un effet indésirable (20%). - Les AP varient davantage de par leur EI que par leur efficacité. Le <u>choix de l'AP</u> le plus adéquat doit se faire en <u>balançant l'efficacité et le profil d'effet indésirable++</u>							
Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. 2006 (57)	89% / 89%	Adultes Exclusion des patients présentant démence, dépression, troubles liés à l'usage de substances	Revue systématique de la littérature. Évaluation des articles et méta-analyse suivant la méthode Cochrane.			<i>Leeds Mental Health Teaching NHS Trust</i> (UK)	Oui (3 auteurs sur 3)	Royaume Uni ; USA	
	Principaux résultats	- Pas de différence significative d'efficacité et de tolérance entre Rispéridone et Olanzapine. - <u>Effets indésirables</u> : environ 75% des patients ont un EI quel que soit le traitement, dont : 20% d'effet atropinique ; 30% de somnolence. - Rispéridone : plus d'<u>insomnie</u>, plus de <u>troubles de l'éjaculation</u>, plus de risque de recevoir un traitement contre des <u>effets extrapyramidaux</u> (25% des patients). - Olanzapine : <u>Prise de poids</u> plus rapide et plus importante (+7% du poids de départ en moyenne), plus de <u>troubles métaboliques</u>, à l'origine d'abandons de ttt.							
Loxapine for schizophrenia. 2007 (58)	89% / 86%	Pas de critères d'âge. Exclusion des démences, dépression et trouble de l'usage de substance.	Revue systématique de la littérature. Évaluation des articles et méta-analyse suivant la méthode Cochrane.			Sources de financement interne et externe	Oui	Royaume Uni (études des USA++, UE, Inde, Chine)	
	Principaux résultats	<u>Loxapine vs placebo</u> - <u>Efficacité</u> : A court terme, amélioration globale pour plus de patients sous Loxapine (60%), et moins d'abandon des études dans ce groupe. - <u>Effets indésirables</u> : Plus importants dans le groupe Loxapine : plus de tachycardie, plus de symptômes extrapyramidaux. Pas plus de prise de poids. <u>Loxapine vs AP de 1^{ère} génération</u> - <u>Efficacité</u> : Pas de différence entre Loxapine et AP de 1^{ère} gen (amélioration, nécessité d'un autre AP ou hypnotique..) à court et moyen terme. - <u>Effets indésirables</u> : Aucune différence significative à court terme. Loxapine plus sédatrice que les autres AP de 1^{ère} G. à moyen terme. <u>Loxapine vs AP de 2^{ème} génération</u> : intérêt dans les situations où une tranquillisation rapide est nécessaire. - <u>Efficacité</u> : Pas de différence significative. - <u>Effets indésirables</u> : Plus de <u>symptômes extrapyramidaux</u>, plus <u>anomalies ECG</u> (vs. risperidone, clozapine, quétiapine). Moins d'insomnie que sous Rispéridone							
Olanzapine for schizophrenia. 2005 (59)	89% / 84%	Schizophrénie et troubles associés	Non précisé	Revue systématique de la littérature. Évaluation des articles et méta-analyse suivant un protocole méthodologique décrit.			Financement par hôpitaux (France, Egypte, NHS, Malaisie)	Oui (3 auteurs sur 6)	Royaume Uni ; France ; Égypte ; Malaisie
	Principaux résultats	- <u>Efficacité</u> de l'Olanzapine sur les symptômes similaires aux AP de 1^{ère} et de 2^{ème} gen. Pas de difference avec la Clozapine chez les patients résistants aux traitements. - <u>Effets indésirables</u> extrapyramidaux moins fréquents sous Olanzapine qu'avec les AP de 1^{ère} G (Haloperidol, Chlopromazine). - <u>Prise de poids</u> : plus importante sous Olanzapine qu'avec d'autres AP de 2^{ème} gen (En moyenne 4kg après 3 à 12 mois de traitement). - Taux d'abandon du traitement élevé							

Efficacy, acceptability and tolerability of 8 atypical antipsychotics in Chinese patients with acute schizophrenia. 2017 (40)	89% / 80%	Patients chinois, sans limite d'âge. Exclusion des psychoses autres que la schizophrénie et des schizophrénies résistantes.	Revue systématique de la littérature. Méta-analyse par paire, en réseau (méthode Bayésienne). Hiérarchisation des ttt à l'aide de la surface sous la courbe des probabilités de rang cumulés.	Financement par organisme national (<i>National Program on Key Basic Research Project</i>)	Oui	Chine (études de Chine+++ et Taiwan)
	Principaux résultats	- <u>Efficacité</u> : Olanzapine, Amisulpride > Risperidone > Aripiprazole. Meilleure efficacité de Olanzapine et Amisulpride contre Clozapine - <u>Acceptabilité</u> : Olanzapine, Palipéridone (IM) et Amisulpride associés au plus faible taux d'abandon. Moindre risque d'abandon sous Risperidone également. - <u>Effets indésirables</u> : - <u>Prise de poids significative (>7%)</u> : + importante sous Clozapine = Olanzapine > Risperidone > Aripiprazole = Amisulpride = Ziprasidone = Quétiapine. - <u>El extrapyramidaux</u> : moins d'El extrapyramidaux sous Clozapine < Olanzapine = Quétiapine < par rapport à Risperidone. - <u>Somnolence</u> : + de sédation sous Clozapine > Olanzapine > Risperidone, Amisulpride > Aripiprazole. - Aripiprazole est l'AP le mieux toléré.				
Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. 2011 (60)	81% / 86%	Non précisé	Revue systématique de la littérature. Évaluation des articles et méta-analyse suivant la méthode Cochrane.	Non mentionné	Oui (3 auteurs sur 7)	Allemagne
	Principaux résultats	- <u>Efficacité sur les symptômes</u> (mesurée à l'aide du score PANSS) : Olanzapine > Risperidone > Quétiapine, Ziprasidone. Pas de différence significative entre Risperidone et les autres AP. Plus d'abandon pour inefficacité qu'avec l'Olanzapine, mais moins qu'avec la Ziprasidone. - <u>Effets indésirables</u> : - <u>Effets indésirables extrapyramidaux</u> : + important sous Risperidone > Olanzapine = Clozapine = Quétiapine = Ziprasidone. - <u>Hyperprolactinémie</u> : + importante sous Risperidone qu'avec tous les autres AP de 2 ^{ème} gen (sauf Amisulpride et Sertindole car pas de données). - <u>Troubles sexuels chez les hommes</u> : moins fréquent sous Risperidone qu'avec le Sertindole. - <u>El métaboliques et prise de poids</u> : + important sous Olanzapine / Quétiapine, Sertindole / Clozapine > Risperidone > Amisulpride / Aripiprazole / Ziprasidone - <u>Sédation</u> : + de sédation sous Clozapine / Quétiapine > Risperidone. - <u>Allongement du QT</u> : moins importante sous Risperidone qu'avec le Sertindole.				
Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia. 2013 (41)	89% / 77%	Adulte	Revue systématique de la littérature. Méta-Analyse en réseau multi-traitement (comparaison de 2 ou plus antipsychotiques avec un comparateur commun) (méthode Bayésienne). Hiérarchisation des ttt à l'aide de la surface sous la courbe des probabilités de rang cumulés.	Aucun financement	Oui	USA
	Principaux résultats	- Les différences en terme d'efficacité sont moindres que les différences d'EI. Le <u>choix d'un AP</u> est à adapter au patient selon 7 critères : -1) <u>Efficacité</u> : Tous les AP sont plus efficaces que le placebo. La clozapine est plus efficace que les autres AP. Presque tous sont supérieurs à l'Halopéridol. -2) <u>Arrêt du traitement</u> : Moins d'arrêts sous Amisulpride, Olanzapine, Clozapine, Palipéridone, Risperidone. + un AP est efficace, + le taux d'arrêt est faible. -3) <u>Prise de poids</u> : A part l'Halopéridol, Ziprasidone, Lurasidone, les AP entraînent une prise de poids par rapport au placebo. Olanzapine > Clozapine >>> autres AP. -4) <u>El extra-pyramidaux</u> : + important sous Haloperidol (même à faible dose) > Chlorpromazine > autres AP. Clozapine, Olanzapine, Quétiapine, Aripiprazole, lloperidone, Amisulpride, Asenapine n'entraînent pas plus d'El extrapyramidaux que placebo. -5) <u>Prolactine</u> : Risperidone entraîne + d'augmentation du taux de prolactine que les autres AP. -6) <u>QT</u> : Lurasidone, Aripiprazole, Paliperidone et Asenapine n'allongent pas plus le QT que placebo. -7) <u>Sédation</u> : Amisulpride, Palipéridone : pas plus la sédation que placebo. Clozapine + sédatif que les autres AP.				
Pharmacological guidelines for schizophrenia. 2017 (61)	83% / 83%	Adultes	Sélection de guidelines via une revue systématique de la littérature. Évaluation des guidelines selon la grille AGREE II.	Aucun	Aucun conflit déclaré	Irlande
	Principaux résultats	- <u>Efficacité</u> équivalente de tous les AP sur les symptômes positifs lors d'un premier épisode. <u>Choix de l'AP</u> selon ses EI, donc AP de 2 ^{ème} G en première intention car meilleur profil d'effets indésirables (surtout moins d'effets extrapyramidaux). - D'avantage d' <u>effets indésirables métaboliques</u> et plus de prise de poids avec l'Olanzapine, donc non recommandée en 1 ^{ère} intention. - Voie orale recommandée sauf si mauvaise observance ou préférence du patient. Monothérapie à favoriser.				

		- <u>Évaluation de l'efficacité d'un AP</u> après 4 semaines. Délais plus court pour certaines guidelines car efficacité généralement visible en 2 semaines. - Clozapine en cas de schizophrénie résistante aux AP, c'est-à-dire inefficacité de deux AP a doses optimales. - <u>Traitement d'entretien</u> par le même traitement AP pour éviter les rechutes, pendant 1 à 2 ans selon les guidelines, 5 ans pour l'une d'entre elles. - <u>Maintien de la rémission</u> : Moins de preuves de l'efficacité de la Quétiapine par rapport aux autres AP. Olanzapine et Risperidone supérieures selon certaines guidelines.				
Efficacy and Acceptability of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia. 2018 (62)	81% / 66%	Pas de critère d'âge spécifié	Revue systématique de la littérature puis méta-Analyse	Financement par un fond Universitaire	Non	Chine
	Principaux résultats	- <u>Efficacité</u> (Amélioration globale statistiquement significative) Cariprazine > Placebo. <u>Abandon du traitement</u> : Pas de différence avec le Placebo. - <u>Akathasie</u> : Moins sous Cariprazine. - Peu de données car récent (approuvé par la FDA en 2015, 4 essai contrôlés randomisés, dont 2 contre placebo). - La Cariprazine pourrait être une option thérapeutique efficace et acceptable en terme de tolérance chez les patients schizophrénie.				
Efficacy and safety of individual second-generation antipsychotics in first-episode psychosis. 2013 (63)	74% / 70%	Pas de critère spécifié	Revue systématique de la littérature. Méta-Analyse de 22 essai contrôlés randomisés comparant les antipsychotiques de 1 ^{ère} G vs antipsychotiques de 2 ^{ème} G, à l'aide d'un logiciel (comprehensive meta-analysis software v2)	Non renseigné	Oui	USA
	Principaux résultats	- Le <u>choix d'un AP</u> doit prendre en considération le profil de tolérance de chaque traitement et la préférence du patient concernant ses EI. - <u>Efficacité</u> : dans les PEP, plusieurs AP de 2^{ème} G sont supérieurs à ceux de 1^{ère} G : Olanzapine, Amisulpride et, à moindre échelle, Risperidone. Ils entraînent moins d'abandon de traitement. - <u>Sur les symptômes positifs</u> : Pas de difference entre 1^{ère} et 2^{ème} gen. Sauf Amisupride > Haloperidol. - <u>Sur les symptômes négatifs</u> : Olanzapine et Quétiapine > Halopéridol ; Clozapine > Chlorpromazine. <u>Sur les symptômes dépressifs</u>, l'Olanzapine et Amisulpride > Halopéridol. - <u>Sur les troubles cognitifs</u> : Olanzapine et Risperidone > AP 1^{ère} gen. - <u>Tolérance, effets indésirables</u> - <u>Symptômes extrapyramidaux</u> : 1^{ère} G entraînent plus d'effets extrapyramidaux que 2^{ème} gen. Akathisie moins fréquente avec Olanzapine et Risperidone - <u>Poids et EI métaboliques</u> : Les AP de 2^{ème} gen entraînent plus de prise de poids que ceux de 1^{ère} gen. Olanzapine et Risperidone > Halopéridol. Différences de prises de poids entre 1^{ère} et 2^{ème} gen plus importantes à court terme, chez les patients jeunes, les femmes, et en cas de schizophrénie. Taux de glucose sont similaires entre Olanzapine, Risperidone, Amisulpride, Quétiapine et Halopéridol à court terme. Augmentation le taux de cholestérol total : 2^{ème} gen > 1^{ère} gen. La différence entre AP 1^{ère} G – AP 2^{ème} G sur ces EI décline sur le long terme : probable intervention de paramètres non médicamenteux (hygiène de vie, autre pathologie..) - La Risperidone peut apparaître comme un choix raisonnable pour le traitement de 1^{ère} ligne des premiers épisode psychotiques.				
Effectiveness of second generation antipsychotics. 2008 (64)	58% / 67%	Patients adultes > 16 ans. Exclusion des patients sous Clozapine	Revue systématique de la littérature à partir d'essai contrôlés randomisés	Non renseigné	Non	Norvège
	Principaux résultats	- Efficacité : en phase aiguë, pas de différence significative entre les différents AP sur l'efficacité globale, les symptômes de psychose, dépression ou manie. Chez les patients chroniques, Olanzapine semble + efficace et avec meilleure adhérence que les autres AP de 2^{ème} G (mais peu d'études sur les PEP). - <u>Sur les symptômes dépressifs</u> : Quétiapine > Risperidone. - <u>Effets indésirables</u> : - <u>EI extrapyramidaux</u> : AP 1^{ère} gen entraînent plus d'effets extrapyramidaux que 2^{ème} gen. Pas de différences entre les différents AP de 2^{ème} gén. - <u>EI métaboliques</u> (prise de poids et augmentation du cholestérol et TG) : plus important sous Olanzapine, en phase aiguë comme en traitement chronique. - <u>Dysfonction sexuelle</u> : Pas de différences entre Halopédirol, Olanzapine et Risperidone en phase aiguë. - <u>Hyperprolactinémie</u> : + importante sous Risperidone > autres AP de 2^{ème} G.				
Pathologie	Troubles anxieux (trouble panique)					
Benzodiazepines versus placebo for	100% / 95%	Adultes (âge > 18 ans) ayant un trouble anxieux depuis < 6 mois	Revue systématique de la littérature. Évaluation des articles et méta-analyse suivant la méthode Cochrane.	Agence gouvernementale (National Institute for	Oui (1 auteur sur les 10)	Royaume Unis (études des USA et UE)

panic disorder in adults. 2019 (65)				Health Research)		
	Principaux résultats	- <u>Efficacité</u> significativement supérieure des benzodiazépines par rapport au placebo dans le traitement à <u>court terme</u> du trouble panique. Niveau de preuve faible. - Davantage de patients présentent une amélioration des attaques de panique, réduction de la fréquence des attaques de panique sous BZD. Plus d' <u>effets indésirables</u> dans le groupe BZD par rapport au placebo. Peu de données sur la qualité de vie. - Cet avantage ne devrait pas être utilisé pour supporter la prescription de bzd en 1 ^{ère} ligne (au vu des risques de dépendance à long terme).				
Pathologie	Agitation					
Evidence-Based Review of Pharmacotherapy for Acute Agitation. 2018 (66)	58% / 53%	Patients des urgences agités peu importe l'étiologie. Exclusion des personnes âgées avec démence.	Revue de littérature d'essai contrôlés randomisés en aveugle sur les antipsychotiques dans l'agitation.	Financement par laboratoire pharmaceutique (Teva)	Oui	USA
	Principaux résultats	- But du traitement : calmer le patient rapidement sans trop sédater. - 3 classes de médicaments utilisés pour l'agitation : AP de 1 ^{ère} gen (Halopéridol..) ; AP de 2 ^{ème} gen (Aripiprazole, Olanzapine, Ziprasidone, Asenapine, Risperidone, Quétiapine) ; et benzodiazépines (Lorazepam). Formes per os ou inhalées à privilégier aux formes invasives. - <u>Efficacité</u> : délai d'efficacité PO (temps avant bénéfice significatif par rapport au contrôle) : 15 min pour l'Olanzapine 10-20mg (cp ou cp orodispersible) et pour l'Asenapine 10mg sublinguale ; et 30 minutes pour la Rispéridone (26mg). Réduction de l'agitation significativement plus importante d'après une étude dans le groupe Olanzapine (IM ou cp orodispersible) que le groupe Halopéridol IM, dès 15 minutes. - <u>Effets indésirables, tolérance</u> : - <u>El bénins</u> : céphalées, vertiges, insomnie fréquents avec les AP de 2 ^{ème} G et l'halopéridol, par voie IM ou per os. - <u>El extra-pyramidaux</u> : + fréquents avec Halopéridol per os ou IM, et moins fréquents sous AP de 2 ^{ème} G (notamment moins fréquent sous Olanzapine) - <u>Somnolence</u> : + de sédation sous Lorazepam et Halopéridol > Loxapine inhalée, Olanzapine, Ziprasidone, Aripiprazole et Rispéridone. Pas de différence entre Olanzapine 20mg et Aripiprazole 15-30mg per os. - <u>El cardiovasculaires</u> : anomalies ECG sous Halopéridol IM. Peu de données sur l'allongement du QT sous Olanzapine, Rispéridone, Asenapine PO.				
Are oral medications effective in the management of acute agitation? 2012 (37)	42% / 50%	Patients des urgences (générales ou psychiatriques)	Revue de littérature	Non renseigné	Non renseigné	USA
	Principaux résultats	- <u>Efficacité</u> : Dans toutes les études, pour les patients coopérants un ttt oral par AP de 2 ^{ème} G est aussi efficace qu'un AP IM pour diminuer rapidement l'agitation. Rispéridone 2mg PO aussi efficace que l'Halopéridol 5mg IM (1 étude) ; Olanzapine 10mg + Lorazepam PO aussi efficace que l'Halopéridol 10mg IM + Lorazepam (1 étude) ; Olanzapine 20mg orodispersible aussi efficace, aussi rapide, et aussi bien toléré que de l'Halopéridol PO (1 étude)				
Pathologie	Tout trouble psychiatrique : dépression, trouble bipolaire (phase dépressive et maniaque), trouble anxieux généralisé, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie (aigue/exacerbation et chronique)					
Dose-response and comparative efficacy and tolerability of quetiapine across psychiatric disorders. 2011 (67)	54% / 50%	Adulte. Exclusion des agitations chez les personnes âgées	Revue systématique de la littérature d'essai contrôlés randomisés de Quétiapine en monothérapie ou ajoutée à un précédent ttt contre placebo	Universitaire	Non	Québec (Canada)
	Principaux résultats	- <u>Exacerbations de schizophrénie</u> : Reduction des symptômes sous Quétiapine (600 à 800mg/jour)> Placebo. Mais certaines études ne trouvent pas de différence. - <u>Schizophrénie stables</u> : Quétiapine > placebo (faible affinité sur les récepteurs D2, pouvant être suffisant dans schizophrénie stable et insuffisant en exacerbation). - <u>TAG</u> : Amélioration des symptômes sous Quétiapine à 150mg/j (plus importante et plus rapide qu'à 50mg) - <u>Dépression uni ou bipolaire</u> : Quétiapine (doses 150-600mg/j) > Placebo - <u>Tolérance</u> : prise de poids et augmentation des TG dose-dépendante, dans tous les troubles psychiatriques étudiés. En revanche, l'élévation des LDL et du cholestérol total semble n'être observé sous Quétiapine que chez les patients schizophrènes.				

B. Revue des principaux résultats

1) Définition des différents troubles abordés

Les articles et recommandations inclus ont pour tronc commun la notion d'une affection psychiatrique aiguë. La plupart des études incluses se concentrent sur l'ensemble des troubles du spectre de la schizophrénie, abordant des terminologies variées : exacerbation de trouble psychotique, premier épisode psychotique, épisode psychotique aigu, phase prodromale de schizophrénie etc. D'autres, moins nombreuses, traitent d'agitation psychomotrice ou de troubles anxieux (trouble panique, trouble anxieux généralisé, etc.). Il nous est apparu important de définir ces différents termes en nous appuyant sur la classification nosographique du DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*) de l'APA (*American Psychological Association*) (68) et la CIM-11 (*Classification Internationale des Maladies*) de l'OMS (*Organisme Mondial de la Santé*) (69).

a. Psychoses

La psychose est un syndrome intégré dans le diagnostic de la schizophrénie, mais pouvant aussi être associé à de nombreux autres troubles psychiatriques (12,43,47,49). Elle correspond à une altération des capacités mentales, des réponses affectives et de la capacité à reconnaître la réalité (12).

Dans le DSM-5, le **trouble psychotique** est défini comme un ensemble de symptômes concernant au moins un des 5 domaines suivants (68) :

- **Idées délirantes** : croyances fausses ou irréalistes figées qui ne changent pas face à des évidences qui les contredisent.
- **Hallucinations** : perceptions qui surviennent sans stimulus externe. Elles peuvent concerner toutes les modalités sensorielles (auditives, visuelles...).
- **Discours désorganisé** : trouble du cours de la pensée, discours changeant et incohérent.
- **Comportement moteur désorganisé ou anormal** (incluant la catatonie : réactivité à l'environnement très diminuée).
- **Symptômes négatifs** : diminution de l'expression émotionnelle, aboulie (diminution de la capacité à orienter et coordonner la pensée dans un projet d'action).

Au cours de l'existence, environ 1 à 2% de la population développera un trouble psychotique (43,70). Celui-ci débute généralement à l'adolescence ou au début de la vie adulte (47,70).

La psychose est le résultat d'une combinaison, variable selon les individus, de facteurs de risque **génétiques** (antécédent de schizophrénie chez les parents au premier degré) et de facteurs **environnementaux** (neurodéveloppementaux, psychosociaux, facteurs de stress...). L'usage de substances exacerbe ou précipite les symptômes psychotiques chez les personnes plus à risque (47,70).

La psychose peut évoluer selon différentes étapes formant un continuum. Le *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)* (47) détaille ces différentes phases:

- Phase 0 : la phase pré-morbide ou **pré-psychothique** correspond à la période avant l'apparition des symptômes (44,70).
- Phase 1 : Il existe généralement une **phase prodromique** ou **d'ultra-haut risque de PEP** (*ultra-high risk*) ou **état mental à risque** (*at-risk mental state*). Il s'agit de la période pendant laquelle un ensemble de symptômes avant-coureurs annoncent la survenue de la maladie, chez des patients jeunes (15-35 ans) qui ont généralement un antécédent au premier degré de trouble psychothique (47,70). Elle se caractérise par l'émergence de **symptômes psychothiques atténués** (SPA) ou de courte durée (symptômes psychothiques brefs, limités et **intermittents**), ne répondant donc pas aux critères DSM-5 d'un trouble psychothique bref (43,44,47). S'y associe une **détérioration progressive mais persistante du fonctionnement** personnel (47) (ex : réduction des intérêts pour les activités de la vie quotidienne, perturbation du sommeil, présence d'idées bizarres, méfiance, pensées ou tentatives suicidaires, changements brusques au niveau des intérêts, comportements et idées inhabituels, manque d'organisation dans les activités habituelles...) (43,70). Ce déclin peut être évalué par l'échelle SOFAS (*Social and Occupational Functioning Assessment Scale*). Parmi ces personnes à haut risque, certaines verront leur trouble évoluer vers une psychose (variable selon les études : 10-22% à 1 an, 36% à 3 ans) (47,53).
- Phase 2 : Cette période prodromale peut donc être suivie d'un **épisode aigu, le premier épisode psychothique** (PEP) (*first-episode psychosis FEP*). Cet épisode correspond à la période où, pour la première fois, une personne présente des symptômes psychothiques (symptômes positifs ; désorganisation ; symptômes négatifs) pendant au moins une semaine (47,70). A ces symptômes, s'ajoutent souvent une détresse morale et de l'agitation (43,70). Le diagnostic spécifique peut rester incertain (49) : trouble psychothique bref ou entrée dans un trouble psychothique chronique. Après la résolution d'un premier épisode aigu, les symptômes diminuent et disparaissent pour la plupart des personnes (43). Ce premier épisode psychothique aigu peut rester unique (43).
- Phase 3 : Chez certaines personnes, la **rémission restera incomplète** après un premier épisode psychothique (persistance de symptômes, d'un dysfonctionnement) (3a). D'autres peuvent subir une **répétition de trouble psychothique aigu**, confirmé par un second diagnostic (3b-c) (47,70).
- Phase 4 : Le trouble psychothique devient **chronique** ou **récurrent** : schizophrénie ou autre trouble, schizoaffectif ou bipolaire par exemple. Des symptômes et un retentissement fonctionnel se pérennisent dans le temps (47), entrecoupés d'épisodes aigus récurrents qui nécessitent une prise en charge additionnelle (43).

- La **schizophrénie** est un trouble complexe du fonctionnement cérébral, caractérisé par un panel de symptômes plus ou moins marqués dans les domaines suivant (47,49) : des symptômes positifs (délires, hallucinations, désorganisation, liés à un excès de fonctionnement de la voie dopaminergique méso-limbique) ; des symptômes négatifs (émoussement affectif, aboulie, lié à une diminution du fonctionnement de la voie dopaminergique méso-corticale) ; des symptômes cognitifs ; des symptômes comportementaux ; et des symptômes anxio-dépressifs (12). La schizophrénie n'est pas un trouble uniforme (47) : chaque personne a une combinaison particulière de ces différents symptômes (43) et ceux-ci sont variables au cours de l'évolution de la maladie (47).

Les critères du DSM-5 pour le diagnostic de la schizophrénie sont les suivants (68):

- A. Au moins 2 symptômes (dont 1*) parmi : **idées délirantes***, **hallucinations***, **discours désorganisé***, comportement désorganisé ou catatonique, **symptômes négatifs** (aboulie, émoussement affectif, retrait social..). Les symptômes sont présents la plupart du temps durant plus d'**1 mois** (ou moins en cas de traitement efficace).
- B. **Dysfonctionnement dans un domaine majeur** tel que le travail, les relations interpersonnelles ou l'hygiène (par rapport au niveau avant le début du trouble).
- C. Des signes du trouble persistent depuis **au moins 6 mois**. Dans ce laps de temps, les symptômes du critère A (phase active) doivent être présents pendant au moins 1 mois (ou moins si traitement efficace), et des symptômes prodromiques ou résiduels peuvent être rencontrés (symptômes négatifs ou/et symptômes positifs atténués).
- D. Non causé par un autre trouble (affectif, usage de substance, affection organique).

L'évolution d'une schizophrénie varie considérablement en fonction des personnes : certaines auront des symptômes positifs de manière très brève, d'autres pendant des années. Certaines n'ont pas de période prodromale et peuvent entrer dans la schizophrénie par un épisode aigu (43).

- Le **trouble psychotique bref** est un trouble psychotique de courte durée, durant au moins 1 jour et moins de 1 mois, sans altération de fonctionnement persistant après l'épisode aigu. Il ne doit pas être causé par une substance, une affection organique ou un autre diagnostic psychiatrique (68). On en différencie plusieurs types : avec **facteur de stress** marqué (sujet exposé à un événement perturbant qui aurait précipité la psychose) ; sans facteur de stress marqué ; et avec début post-partum (survenu dans les 4 semaines après l'accouchement).

La CIM-11 décrit une catégorie de « **troubles psychotiques aigus et transitoires** » (*acute and transient psychotic disorder*) avec ou sans facteur de stress associé. Il s'agit d'un groupe hétérogène de troubles caractérisés par des symptômes psychotiques de survenue aiguë (en deux semaines au plus) et guérissant complètement en moins de quelques mois (souvent en

quelques semaines ou jours). Il peut s'accompagner ou non d'autres symptômes de schizophrénie (69).

- Le **trouble schizoaffectif** associe simultanément des symptômes positifs de la schizophrénie (critères A) à un trouble de l'humeur (épisode dépressif ou épisode maniaque) pendant la majorité de l'épisode psychotique. Les idées délirantes ou hallucinations doivent aussi être présentes pendant au moins 2 semaines en l'absence de symptômes de l'humeur marqués (68).
- Le **trouble schizophréniforme** est défini selon les mêmes critères A que la schizophrénie (idées délirantes, hallucinations, discours ou/et comportement désorganisé, symptômes négatifs), mais avec une durée comprise entre 1 et 6 mois et sans qu'il n'y ait d'altération du fonctionnement (B)(68). Ce terme n'existe pas dans la CIM-11.
- Le **trouble délirant** (*delusional disorder*) se caractérise par la présence d'idées délirantes pendant au moins 1 mois, sans qu'il n'y ait d'autres symptômes psychotiques (pas d'altération du fonctionnement) (68).
- Le **trouble schizotypique** est classé comme un trouble associé à la schizophrénie dans la CIM-11, mais comme un trouble de la personnalité dans le DSM-5. Il est caractérisé par des compétences réduites dans les relations proches (froideur affective), des distorsions cognitives et des conduites excentriques. La symptomatologie peut inclure des idées de persécution mais qui ne présentent pas les caractéristiques d'idées délirantes authentiques (68,69).

Il existe d'autres pathologies dans lesquelles on peut retrouver des symptômes psychotiques. C'est le cas des troubles de l'humeur ou encore de troubles cognitifs (Alzheimer) (12).

En se basant sur le DSM-5, un épisode psychotique aigu peut donc correspondre à plusieurs diagnostic :

- Un trouble psychotique bref (durée < 1 mois)
- Un trouble schizophréniforme (durée de 1 à 6 mois)
- Un épisode inaugural d'une schizophrénie
- Un épisode inaugural d'un trouble schizoaffectif
- Un trouble psychotique induit par une substance
- Une exacerbation d'une pathologie psychotique connue
- Mais aussi un trouble thymique (épisode dépressif caractérisé ou trouble bipolaire) avec caractéristiques psychotiques

b. Trouble panique

Les troubles anxieux peuvent se présenter sous diverses formes : trouble anxieux généralisé, trouble panique, troubles du stress post-traumatique, troubles phobiques spécifiques. Dans le cadre de cette méta-revue, nous nous sommes intéressés aux épisodes anxieux aigus, et notamment aux attaques de paniques. L'**attaque de panique** est une montée soudaine de peur ou de malaise intense qui atteint un pic en quelques minutes et durant laquelle au moins 4 des symptômes suivant se produisent : palpitations ; transpiration ; tremblements ; sensation d'essoufflement ou étouffement ; sensation d'étranglement ; douleur thoracique ; nausées ou gêne abdominale ; sensation d'instabilité ; frissons ou sensation de chaleur ; paresthésie ; déréalisation ou dépersonnalisation ; peur de perdre le contrôle ou de devenir fou ; peur de mourir (68).

La répétition de ces attaques de façon inattendue, associée à la crainte persistante de leur survenue ou de leur conséquence et des comportements d'adaptation tels que des évitements constituent le **trouble panique** (68).

c. Agitation psychomotrice

L'**agitation** est définie dans le DSM-5 comme une activité motrice excessive, improductive et stéréotypée, associée à un état de tension interne. Elle se manifeste par exemple par une marche de long en large, une incapacité à rester assis, des gestes brusques des mains, etc (68) ; associés souvent à une irritabilité. L'agitation peut apparaître dans le cadre d'une pathologie psychiatrique (schizophrénie, troubles de la personnalité, trouble bipolaire), ou comme symptôme d'un trouble somatique sous-jacent (démence, encéphalite, prise de toxiques, sevrage). En l'absence d'une prise en charge rapide et adaptée, les symptômes peuvent progresser en intensité et aboutir à de l'agressivité, voir à des comportements violents, et représenter un danger pour le patient, pour son entourage et pour les soignants (56).

2) Bilan clinique et paraclinique pré-thérapeutique

Plusieurs guides pratiques abordent le bilan pré-thérapeutique initial des troubles psychotiques, dont ceux du NICE, du RANZCP, du SIGN ou encore de la WSFB (43,47,48,51,53,54). Leur recommandations sont cohérentes. Il existe toutefois des divergences quant au caractère systématique ou non de certains examens.

L'ensemble des recommandations citées proposent tout d'abord :

- Un **bilan médical** avec interrogatoire et examen clinique incluant :
 - Recherche des **antécédents psychiatriques** personnels et familiaux. Évaluation du risque suicidaire.
 - Recherche des **antécédents médicaux personnels et familiaux** (notamment les facteurs de risque cardiovasculaires, pouvant favoriser la survenue d'un effet

indésirable sous antipsychotique : infarctus du myocarde, mort subite au 1^{er} degré, diabète...). (53)

- Liste des traitements médicamenteux en cours.
 - Évaluation de l'hygiène de vie : **tabagisme**, prise d'autres toxiques, activité physique, statut nutritionnel.
 - Évaluation du **retentissement fonctionnel** : relations sociales, parcours éducatif, statut économique.
 - Examen clinique complet, notamment neurologique, à la recherche d'une maladie organique.
 - Mesure du **poids, taille, IMC, tour de taille**.
 - Mesure de la **fréquence cardiaque** et **tension artérielle**.
- Un bilan biologique : son but est la recherche d'un diagnostic différentiel et l'anticipation d'éventuels effets indésirables médicamenteux. L'ensemble des recommandations précédemment citées s'accordent pour faire réaliser systématiquement :
 - Ionogramme sanguin
 - Créatininémie avec calcul du DFG
 - Bilan hépatique (PAL, TGO, TGP)
 - Glycémie à jeun. Les recommandations Britanniques, Écossaises et Australiennes recommandent aussi le dosage de l'HbA1c (43,47,48,53)
 - Exploration d'une anomalie lipidique (EAL)
 - Prolactinémie. Le SIGN est la seule recommandation incluse à ne proposer le dosage de la prolactinémie que si « cliniquement indiqué » (48).Certaines recommandations préconisent également :
 - NFS, plaquettes (47,51)
 - Calcémie, CRP (53)
 - TSH (47,53,54)
 - Vitamines B9 et B12 (53)
 - Screening pour des pathologies auto-immunes (anticorps antinucléaire) (53)
 - Recherche des toxiques urinaires (51,53), notamment en cas de trouble du comportement (47).
 - Dépistage IST (TPHA-VDRL, sérologie VIH, VHB, VHC) (47,54)
 - HCG chez la femme en âge de procréer (47,51,54)
 - **ECG** : Trois recommandations le préconisent systématiquement avant le début d'un traitement (47,51), ou « si possible » (53). Trois autres, dont celle du NICE, recommandent la réalisation d'un ECG en fonction du risque lié au médicament et au patient, évalué en se fiant au résumé des caractéristiques (RCP) du traitement choisi, ou en cas de facteur de risque cardiovasculaire (antécédents familiaux, HTA...) (43,48,54). Les éléments à rechercher à l'ECG sont la longueur de l'intervalle QT et les anomalies des ondes T. L'allongement de l'intervalle QT, majoré par certains antipsychotiques, peut évoluer vers une torsade de pointe, puis vers une fibrillation ventriculaire. Il faut

aussi analyser le segment ST à la recherche d'un ECG type Brugada, à l'origine d'un risque accru d'arythmie. Le risque de mort subite est le plus élevé dans les deux semaines suivant l'introduction d'un traitement antipsychotique (53). Nous avons illustré les éléments à rechercher dans la figure n°2.

- **Imagerie cérébrale** : Plusieurs recommandations préconisent une imagerie cérébrale en cas de symptômes atypiques d'un premier épisode psychotique, notamment en cas de suspicion d'une maladie organique (ex : encéphalite) (51,53,54). C'est alors l'**IRM** qui est à privilégier (53). Dans les recommandations Australiennes, les experts sont partagés sur la nécessité ou non de réaliser une IRM systématiquement dans un PEP (47).
- En cas de suspicion de maladie inflammatoire, auto-immune ou d'épilepsie, deux recommandations préconisent la réalisation d'un **EEG** et d'une **ponction lombaire** (51,53).

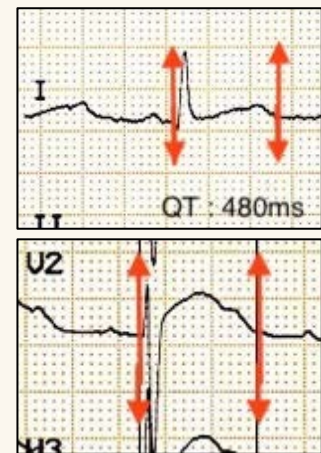
Figure 2 : éléments à rechercher à l'ECG avant l'introduction d'un antipsychotique (71)

• **Intervalle QT**

1. Mesure de l'intervalle QT dans la dérivation où il est le plus long et où la fin de l'onde T est la plus nette.
2. Calcul du QTc : plusieurs formules dont celle de Bazett (basée sur la fréquence cardiaque ou l'intervalle RR), utilisable pour les Fc proches de 60/min. Pour les Fc rapides ou basses, utiliser les formules de Framingham, Hodges ou Fridericia. Plusieurs sites permettent le calcul du QTc en renseignant les autres mesures (Mediacalcul).

Dans cet exemple où la Fc est de 64cpm :

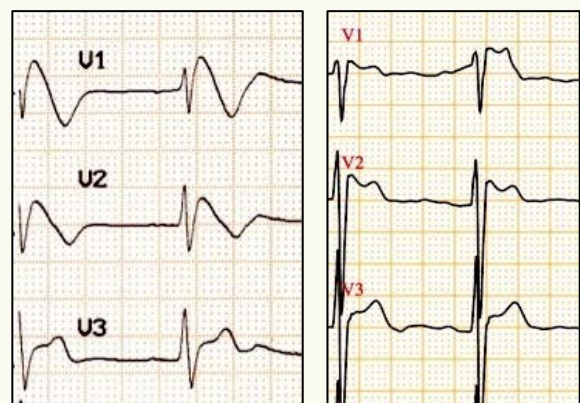
- QT = 480ms (12 petits carreaux x 40ms)
- QTc (formule Bazett) : 496 - 535ms.



• **ECG type Brugada**

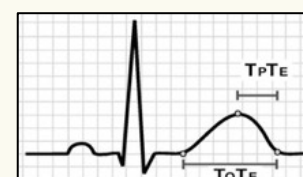
QRS large associé à un sus-décalage ST en V1-V2.

Aspect ST en dôme : partie ascendante du ST rapide et brève puis partie descendante plus lente. Dôme ample en V1, moins ample en V2 et exceptionnel en V3. Le segment ST se termine par une onde T inversée en V1-V2. Parfois, aspect ST en "dos d'âne".



• **Onde T normale**

L'onde T normale est généralement positive, proportionnelle à l'amplitude du QRS. Elle est arrondie et asymétrique. Elle dure environ 200ms (durée incluse dans l'intervalle QT)



Une seule recommandation incluse dans notre méta-revue traite du bilan de l'agitation, et insiste sur l'identification de la cause sous-jacente, étape cruciale pour réaliser la prise en charge adaptée. Cette recommandation conseille d'éliminer une confusion, une intoxication ou un sevrage avant d'évoquer une cause psychiatrique à l'agitation, mais ne propose pas de bilan systématique à effectuer (56).

3) Efficacité et indications des antipsychotiques et des benzodiazépines

a. Généralités sur l'efficacité des antipsychotiques

La plupart des recommandations s'accordent au sujet d'une efficacité globalement similaire des antipsychotiques dans le traitement de la schizophrénie, notamment sur les symptômes positifs, et sur le fait qu'il n'y ai pas de preuve solide de supériorité globale d'une spécialité par rapport à une autre (45,49–51,53,61).

Toutefois, plusieurs articles rapportent des données en faveur d'une efficacité sensiblement meilleure des antipsychotiques de 2^{ème} génération, principalement pour le traitement des symptômes négatifs et neurocognitifs et avec, sur le long terme, une meilleure prévention des rechutes (45,47,52,54,63).

En effet, certaines recommandations (SIGN, PORT, *British Association for Psychopharmacology*) et plusieurs revues systématiques, dont les quatre méta-analyses en réseaux, mettent en avant de façon pratiquement homogène quatre médicaments, apparaissant comme supérieurs en terme d'efficacité globale : l'Olanzapine (36,38–41,48,52,53,60,63) ; la Clozapine (39,41,60); l'Amisulpride (38–41,53,63) et la Risperidone (36,39–41,53,60,63).

D'un autre côté, deux publications déconseillent l'utilisation de l'Halopéridol en première intention, considéré comme « sous-optimal » en terme d'efficacité et de tolérance, bien qu'elles admettent baser ces affirmations sur un faible niveau de preuve (38,41).

Une méta-analyse Cochrane conclue que la Risperidone semble légèrement moins efficace que l'Olanzapine et la Clozapine, mais légèrement plus efficace que la Quétiapine et la Ziprasidone (60) ; tandis qu'une autre méta-analyse Cochrane, plus ancienne, ne retrouve pas de différence significative entre Risperidone et Olanzapine en terme d'efficacité globale (57).

D'après une méta-analyse en réseau de 2013 comparant 15 antipsychotiques, la Clozapine serait statistiquement plus efficace que les autres antipsychotiques, suivi de l'Amisulpride, l'Olanzapine et la Risperidone (41).

Concernant les symptômes positifs de la schizophrénie en particulier, l'efficacité des différents antipsychotiques semble là équivalente (61). Toutefois, trois des méta-analyses en réseaux incluses et une revue de littérature retrouvent une efficacité statistiquement supérieure

de l'Amisulpride (38–40). La méta-analyse par paire de 2019 retrouve également une meilleure efficacité de la Risperidone, l'Olanzapine et l'Halopéridol par rapport aux autres antipsychotiques (39).

Concernant les symptômes négatifs, il existe des différences mises en avant de façon plus constante dans les différentes études : les antipsychotiques de 2^{ème} génération semblent avoir un léger bénéfice par rapport aux antipsychotiques de 1^{ère} génération, et notamment l'Olanzapine (38,38,39), l'Amisulpride (39), et la Clozapine (39) d'après les deux méta-analyses en réseau les mieux notées. L'Amisulpride a d'ailleurs une AMM pour le traitement des schizophrénies avec symptômes négatifs prédominants. Dans une moindre mesure, l'Aripiprazole (51) et la Quétiapine sont également efficaces sur ces symptômes (51,63).

La *British Association for Psychopharmacology* rapporte qu'une bithérapie d'antipsychotiques améliore significativement les symptômes négatifs, mais avec un effet clinique trop peu marqué pour en faire une recommandation (53).

Concernant les symptômes dépressifs, quelques données de deux recommandations et d'une revue de littérature sont en faveur d'une meilleure efficacité des antipsychotiques de 2^{ème} génération, et principalement de l'Aripiprazole (45) et la Quétiapine (45,53,63) ainsi que de la Clozapine, l'Amisulpride, et l'Olanzapine (39,63).

La plupart des auteurs s'accordent sur une réduction significative du risque suicidaire sous Clozapine par rapport aux autres antipsychotique (52), même si cet effet peut nécessiter des doses importantes et plusieurs mois (45). Elle est donc recommandée par plusieurs guide de pratique en cas de risque suicidaire avéré et persistant (51,52,54).

b. Phase prodromale (ultra-haut risque de PEP)

L'objectif de la prise en charge lors de la phase prodromale (état mental à risque) est d'une part de réduire les symptômes psychotiques atténués, d'autre part de prévenir, de différer ou d'améliorer le début de l'entrée vers une psychose, et de détecter précocement la transition vers un premier épisode psychotique (53).

L'indication d'un traitement antipsychotique à cette phase de la maladie n'est pas consensuelle. Une recommandation de 2006 rapportait que les antipsychotiques ne sont pas indiqués, sauf si la balance bénéfice-risque semble favorable, et pour un « test thérapeutique » de 6 semaines (44). Une recommandation plus récente et mieux évaluée propose l'utilisation de doses faibles d'antipsychotiques (hors AMM), sur une période courte. Toutefois, le niveau de preuve est bas puisqu'il ne s'agit que d'un consensus d'expert (53).

c. Premier épisode psychotique (PEP)

Lors d'un premier épisode psychotique, les recommandations désignent unanimement les antipsychotiques oraux comme base du traitement (43,44,49).

Avec un haut niveau de preuve, elles s'accordent également sur le fait que le traitement doit être introduit le plus rapidement possible, dans le but de réduire la durée de psychose non traitée, afin d'améliorer le pronostic (38,44,47,49,51,54). Deux recommandations, dont celle de 2020 de la *British Association for Psychopharmacology*, indiquent qu'il est toutefois possible de différer la mise en place d'un antipsychotique de 2 semaines en cas de doute diagnostique (notamment prise de toxique) (44,53).

Les antipsychotiques sont à utiliser en monothérapie (43,48,50,53), selon une stratégie de « start low, go slow » (47), c'est à dire débiter à une dose plus faible qu'en phase stable, avant d'augmenter progressivement les doses (en titration) (43,49–51,53,54,63) jusqu'à obtenir la dose minimale efficace (44,48,49,51). En effet, les patients qui présentent un premier épisode psychotique sont plus sensibles au traitement : ils ont une meilleure réponse à faible dose, mais ils sont également plus vulnérables aux effets indésirables, notamment extrapyramidaux et métaboliques (38,45,47,50,52–54,63). Généralement, les doses quotidiennes efficaces sont : Risperidone 2-4mg ; Halopéridol 2-5mg ; Quétiapine 400-500mg ; Amisulpride 450mg ; Olanzapine 10mg (53). La Quétiapine fait exception, car elle peut nécessiter des doses plus importantes que les autres antipsychotiques lors d'un PEP (52).

Malgré un faible niveau de preuve, la majorité des recommandations privilégient en première intention les antipsychotiques de 2^{ème} génération, en raison d'une meilleure tolérance (notamment extrapyramidale) et une meilleure prévention de la rechute (44,47,51). La plupart d'entre elles ne proposent pas un médicament particulier en première intention.

Parmi les exceptions, il y a la **Risperidone** et l'**Amisulpride**, spécifiquement recommandées dans les recommandations Australiennes - Néo-Zélandaises (47) et Ecossaises (48).

En effet, le RANZCP privilégie l'Amisulpride, la Risperidone, l'Aripiprazole, la Quétiapine ou la Ziprasidone, et choisissent de ne pas recommander l'Olanzapine en première intention en raison de ses risques métaboliques (47). La *Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT)* recommande également, pour les mêmes raisons, de ne pas utiliser l'Olanzapine, ni la Clozapine en première intention (52). La recommandation Ecossaise privilégie quant à elle l'Amisulpride, l'Olanzapine ou la Risperidone en première intention (48).

La majorité des guides de pratique recommandent une première évaluation de l'efficacité du traitement au bout de **2 semaines** (48–50,53). Toutefois, il est prématuré de parler d'échec en cas d'effet thérapeutique insuffisant passé ces 2 semaines, surtout si le traitement n'est pas à la dose thérapeutique (53). D'autres recommandations préconisent donc d'attendre au minimum 3 semaines (47,51,54) et au maximum 6 semaines (54). On peut évaluer l'efficacité clinique d'un traitement à l'aide d'échelles, comme la **PANSS** (*Échelle des symptômes positifs et négatifs* ou *Positive and Negative Syndrome Scale*), avec laquelle on parle d'efficacité en cas

de diminution des symptômes d'au moins 25% (53). Le pronostic est meilleur en cas de réponse rapide au traitement, dans les 2 semaines (48).

Si le traitement initial est mal toléré, il faut switcher pour un autre antipsychotique d'emblée, en prêtant attention au risque de rebond de certains symptômes (insomnie) pouvant nécessiter un autre traitement sur le court terme (47).

En l'absence de réponse à 4 semaines, plusieurs guides recommandent de s'assurer de la bonne prise du traitement, éventuellement en réalisant un dosage plasmatique (54) ; de rechercher l'usage de toxiques (48,49) ; ou une diminution d'absorption ou une accélération du métabolisme du médicament (54). Si l'observance est correcte et que le traitement est bien toléré, il faut augmenter de manière progressive la dose du médicament (47–49).

En l'absence de réponse à 4 semaines de l'optimisation du dosage, il faudra changer de spécialité (47–49). La SIGN préconise d'attendre plutôt 3 mois avant de conclure à une inefficacité, délai correspondant à une rémission totale chez 90% des patients (48).

En cas de résistance au traitement, c'est à dire après échec de deux antipsychotiques, dont au moins un antipsychotique de 2^{ème} génération (54), c'est la Clozapine qui est recommandée de façon unanime (43,48–51,52,54). Malgré cet apparent consensus, une méta-analyse Cochrane ne retrouvait pas de différence d'efficacité entre Olanzapine et Clozapine pour le traitement des schizophrénies résistantes (59).

La PORT recommande la Clozapine en cas d'agressivité persistante malgré un traitement efficace (52,54). Dans ce même cas, le guide de pratique Australien recommande aussi l'utilisation de l'Olanzapine (47).

En cas de symptômes dépressifs remplissant les critères d'un épisode dépressif caractérisé, plusieurs recommandations conseillent d'adjoindre aux antipsychotiques un traitement antidépresseur (44,48,49). La WSFBP recommande en première intention la Mirtazapine, avec une surveillance rapprochée des effets indésirables et un ECG (51).

Des benzodiazépines peuvent être utilisées en association dans le traitement de l'anxiété (Diazépam, Lorazépam) ou l'insomnie (Zopiclone) pour une courte période (2 semaines) (48), en prenant en compte le risque de dépendance (54).

d. Exacerbation aiguë dans le cadre d'une schizophrénie

Tout d'abord, il est important dans ce contexte de rechercher la cause d'une rechute, et notamment une éventuelle inobservance (qui peut être en lien avec des effets indésirables), une dépression associée, un trouble addictif ou une polymédication (47). On pourra ensuite réviser le traitement déjà existant (43). En cas de mauvaise observance, il faut considérer un traitement LP par voie injectable (47).

Les recommandations Écossaises placent l'**Amisulpride**, la **Rispéridone**, l'**Olanzapine** et la **Clozapine** pendant au moins 4 semaines comme premier choix au vu de leur efficacité supérieure dans le traitement des exacerbations par rapport aux antipsychotiques de première génération (48). En revanche, pour d'autres recommandations comme celle de la PORT, plus anciennes, il n'y a pas de différences assez significatives pour recommander un traitement plus qu'un autre (52).

Deux recommandations proposent d'essayer une bithérapie contenant au moins un antipsychotique de 2^{ème} génération (47) autre que la Clozapine (52). Si ce traitement reste inefficace malgré une bonne observance, il faudra alors passer à la Clozapine (47). A l'inverse, les recommandations Britanniques de 2020 indiquent qu'il n'y a pas de preuves solides appuyant un rapport bénéfice / risque favorable à l'usage d'une association de deux antipsychotiques. Cela doit donc être évité, hors périodes courtes de switch. Parmi les associations passées en revue dans ces recommandations, celle montrant les meilleurs résultats est l'association Clozapine + Aripiprazole (53).

Généralement, les doses efficaces sont : Aripiprazole 10–30mg ; Olanzapine 10–20mg ; Quétiapine 300–750mg, Risperidone 2–8 mg ; Ziprasidone 80–160 mg (52).

e. Agitation (non liée à une affection médicale organique)

Après avoir éliminé une éventuelle cause organique, le but des soins est de stabiliser rapidement la crise, en évitant la contrainte, en traitant de la manière la moins invasive possible et en favorisant autant que possible une bonne alliance thérapeutique (56). Le traitement idéal devrait être facile à administrer sans être traumatique, rapide d'action, entraînant une anxiolyse sans sédation excessive et avec un faible risque d'effet indésirable grave. Aucun médicament ne répond à tous ces critères (56,66).

Dans le traitement de l'agitation, plusieurs classes de médicaments peuvent être utilisées (66) :

- Antipsychotiques de 1^{ère} génération : l'Halopéridol est le plus étudié
- Antipsychotiques de 2^{ème} génération : Olanzapine, Rispéridone, Aripiprazole, Ziprasidone, Asenapine, Quétiapine
- Benzodiazépines : Le Lorazépam semble être l'une des spécialités les plus étudiées dans cette indication (44,47,66).

Concernant les antipsychotiques de 1^{ère} génération, la Loxapine a prouvé son efficacité pour le contrôle de l'agitation contre placebo dans plusieurs études de bon niveau de preuve. L'Halopéridol est également efficace, mais moins bien toléré que les autres antipsychotiques, notamment à cause de ses effets extrapyramidaux (55,66).

Concernant les antipsychotiques de 2^{ème} génération, trois publications (deux guides pour la pratique clinique et une revue systématique de la littérature) s'accordent à dire que l'Olanzapine serait significativement plus efficace que l'Halopéridol pour traiter l'agitation,

tout en entraînant moins d'effets indésirables. C'est l'antipsychotique dont l'efficacité est la plus étudiée versus Halopéridol (55,56,66). Il y a aussi consensus au sujet de la Risperidone per os, qui serait aussi efficace que l'Halopéridol dans le contrôle de l'agitation, seule ou associée au Lorazepam (37,55,56). D'après une recommandation, la Quétiapine per os a également une efficacité similaire à l'Halopéridol chez les patients schizophrènes (56). Ces mêmes recommandations affirment qu'il n'existe pas de différences significatives entre Olanzapine 20mg/j et Aripiprazole 15-30mg/j dans le traitement de l'agitation en lien avec une pathologie schizophrénique (56).

Trois guides de pratique s'accordent pour recommander en première intention l'**Olanzapine 10-20mg** (maximum 30mg/24h) ou la **Risperidone 2-6mg** (44,47,55). Parmi les autres options médicamenteuses recommandées en première intention, on retrouve dans différentes publications : la Quétiapine 300-800mg et l'Aripiprazole 5-30mg, éventuellement associés au Lorazepam 1 à 2mg (47) et l'Asénapine ; ou la combinaison Risperidone + Lorazepam (55).

Si le patient est suffisamment coopérant, toutes les recommandations inclues préconisent de privilégier les formes orales aux formes IM, malgré un délai d'action pharmacologique plus lent (37,55,56,66). Les formes orodispersibles sont intéressantes car elles présentent une bonne absorption et un délai d'action réduit (54,55). Il faut éviter d'utiliser plusieurs voies d'administration simultanément (55).

Une revue de littérature indique, pour les traitements per os, les délais d'action suivants (temps pour obtenir un bénéfice significatif par rapport au contrôle) : 10 minutes pour l'Asénapine sublinguale et la Loxapine inhalée ; 15 minutes pour l'Olanzapine 10-20mg (cp ou cp orodispersible) ; 30 minutes pour la Risperidone 2-6mg (66).

Il existe peu de données de qualité sur l'utilisation des benzodiazépines pour le contrôle de l'agitation, notamment en monothérapie (55,56). Les recommandations Brésiliennes préconisent donc de n'utiliser les benzodiazépines orales qu'en association avec un antipsychotique ou en cas de contre-indication aux antipsychotiques (notamment en cas d'importants facteurs de risque cardio-vasculaires : antécédent de pathologie cardiaque ; antécédent familial de mort subite ; arythmie ventriculaire...) (55). Le seul cas où une recommandation conseille l'usage des benzodiazépines en première intention concerne l'agitation secondaire à un sevrage en alcool (56).

f. Trouble panique

D'après une méta-analyse Cochrane de bonne qualité (100%/95%), les benzodiazépines ont une efficacité significativement supérieure par rapport au placebo dans le traitement à court terme du trouble panique, avec une réduction des symptômes et de la fréquence des attaques de panique. Cependant, les auteurs concluent que cet avantage ne devrait pas être utilisé pour

recommander la prescription des benzodiazépines en première ligne, au vu des risques de dépendance au long court et du manque de données concernant l'impact sur la qualité de vie (65).

Les benzodiazépines ne sont donc recommandées que dans le traitement à court terme de l'anxiété (47) (Alprazolam, Clonazepam, Diazepam, Lorazepam) (46).

Dans le trouble panique, leur prescription doit se limiter aux premières semaines de l'introduction d'un traitement de fond par inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (46).

Dans le trouble anxieux généralisé, la Quétiapine à une dose de 150mg/j permet une amélioration des symptômes, probablement grâce à son action antagoniste des récepteurs α_1 (67).

4) Effets indésirables des antipsychotiques

Les patients sous antipsychotiques sont exposés à un risque important d'effets indésirables (75% des patients sous Olanzapine ou Risperidone) (57). Bien que ces effets indésirables soient communs à la plupart des antipsychotiques, leur nature et leur fréquence varient grandement selon les spécialités, ce qui en fait l'élément déterminant dans le choix thérapeutique, d'après toutes les recommandations incluses (38,41,43,44,47,49–54,61,63). Prendre en compte le profil d'effets indésirables de chaque option thérapeutique est d'autant plus important chez les patients présentant un premier épisode psychotique que ceux-ci y sont plus vulnérables (45,50,53,54,63).

Une première distinction peut être faite entre antipsychotiques de 1^{ère} et de 2^{ème} génération. Bien qu'il y ai des exceptions que nous allons détailler, les antipsychotiques de 1^{ère} génération exposent à davantage d'effets indésirables extrapyramidaux et à un risque accru d'hyperprolactinémie, tandis que les traitements de 2^{ème} génération provoquent surtout des effets indésirables métaboliques et cardiaques (39,47,48,59,63,64).

a. Effets indésirables moteurs

Les antipsychotiques, par leur action antagoniste des récepteurs dopaminergique D2 (72) induisent une variété de troubles moteurs (72), pouvant survenir de manière aiguë (dystonie, akathisie, syndrome extra-pyramidal) ou après un traitement prolongé (dyskinésie) (72,73).

La **dystonie aiguë** survient dans les 24 heures à 5 jours suivant l'introduction du traitement, du fait d'un blocage dopaminergique, possiblement associé à une hyperréactivité cholinergique. Elle correspond à une contraction involontaire, soudaine, douloureuse et prolongée, principalement des muscles de la tête et du cou. On observe le plus souvent une dystonie oro-mandibulaire, entraînant une gêne pour parler et avaler. Il peut y avoir également un blépharospasme, une crise oculogyre (yeux au plafond), ou un torticolis. Les symptômes peuvent parfois menacer le pronostic vital en cas d'atteinte laryngée, par obstruction des voies

aériennes supérieures. La dystonie aiguë répond aux traitements correcteurs anticholinergiques, et le traitement antipsychotique doit être, si possible, stoppé (73).

L'**akathisie** est la manifestation extrapyramidale la plus fréquente. Il s'agit d'une sensation d'inconfort et de tension interne, anxiété, irritabilité, associée à un besoin impérieux de bouger. L'akathisie peut être aiguë en se développant dans les jours suivant l'introduction ou l'augmentation d'un traitement, ou bien plus tardivement, après quelques mois. L'akathisie peut être résolue avec une réduction de dose ou un arrêt du traitement (73). Les anticholinergiques sont peu efficaces (72).

Le **syndrome parkinsonien induit par les antipsychotiques** se manifeste par une rigidité musculaire, une akinésie (difficultés à initier un mouvement) plutôt symétrique, se développant dans les 3 mois du début d'un antipsychotique. Les tremblements sont moins fréquents que dans une authentique maladie de Parkinson. Le traitement du syndrome parkinsonien lié aux antipsychotiques est difficile, celui-ci étant résistant aux traitements antiparkinsoniens classiques (agonistes dopaminergiques, anticholinergiques). Réduire, et surtout arrêter le traitement antipsychotique responsable, pour le remplacer par un agent moins pourvoyeur de trouble extra-pyramidal est souvent la seule option (73).

La **dyskinésie tardive** apparaît après des mois ou des années de traitement antipsychotique. Elle est caractérisée par des contractions musculaires involontaires et stéréotypées faciales (grimaces, protrusion linguale, crise oculogyre...) et des membres (mouvement des mains, piétinement...). Cet effet indésirable a un impact considérable sur la qualité de vie, d'autant qu'il peut persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement voir se chroniciser. Les traitements anticholinergiques exacerbent les symptômes (72).

Les effets indésirables moteurs concernent davantage les antipsychotiques de 1^{ère} génération que ceux de 2^{ème} génération (48,59,63,64), du fait de leur affinité plus importante pour les récepteurs D2 (72). On observe avec les antipsychotiques de 1^{ère} génération davantage d'akathisie (38,63), de dyskinésie tardive (48,52) (13,1% sous AP de 1^{ère} G vs 32,4% sous AP de 2^{ème} G) (52) et de co-traitement par anticholinergiques ou benzodiazépines (63). L'Halopéridol semble particulièrement pourvoyeur d'effets indésirables moteurs, plus que la Chlorpromazine d'après une étude, et y compris à faible dose (41,52).

Parmi les antipsychotiques de 2^{ème} génération, la Risperidone se démarque clairement comme la spécialité à l'origine des effets indésirables extrapyramidaux les plus fréquents (40,52,56,57,60). Une recommandation la considère comme équivalente sur ce point à la Chlorpromazine (44).

A l'inverse, les symptômes extrapyramidaux sont moins fréquents et moins sévères pour la Clozapine, l'Olanzapine, la Quétiapine (39–41,52), et intermédiaires sous Ziprasidone (55, 72). Lorsqu'il s'agit de comparer ces traitements entre eux, les résultats sont variés : les recommandations de la PORT considèrent la Quétiapine et surtout la Clozapine mieux tolérées sur le plan moteur que l'Olanzapine et la Ziprasidone (52). Une méta-analyse en réseau va dans le même sens concernant la bonne tolérance de la Quétiapine (38), mais une autre méta-analyse récente considère l'Olanzapine comme moins pourvoyeuse d'effets moteurs que la Quétiapine (39). L'Aripiprazole, l'Iloperidone, l'Amisulpride, l'Asenapine et la Cariprazine semblent à l'origine de peu d'effets indésirables extrapyramidaux, mais les données les concernant sont moins nombreuses (39,41,62).

b. Effets indésirables métaboliques

Les antipsychotiques peuvent être à l'origine d'une prise de poids significative, et de l'élévation des paramètres lipidiques et glycémiques, reflet du degré d'affinité de ces médicaments à bloquer les récepteurs 5HT_{2c} et H₁ (53). Là encore, les études incluses s'accordent sur le fait qu'il existe une différence marquée entre traitements de 1^{ère} et de 2^{ème} génération, la prise de poids et les effets indésirables métaboliques étant principalement causés par des antipsychotiques atypiques (39,51,53,63). Une étude signale que cette différence serait surtout marquée à court terme et semble s'amoindrir à long terme, suggérant un rôle des mesures hygiéno-diététiques et de la pathologie sous-jacente. Les femmes, les patients jeunes ou atteints de schizophrénie semblent particulièrement à risque (63).

Concernant la prise de poids et les effets métaboliques, les recommandations britanniques de 2020 sur la schizophrénie classent les antipsychotiques en 3 catégories : ceux à faible risque (Amisulpride, Aripiprazole, Asenapine, Cariprazine, Halopéridol, Lurasidone, Ziprasidone), ceux à risque moyen (Palipéridone, Quétiapine, Rispéridone) et ceux à haut risque (Clozapine et Olanzapine) (53). Les données de la quasi-totalité des autres études traitant de ces effets indésirables vont dans le sens de cette classification (38,40,41,41,44,45,48,50,52,56,57,59,61,63,64). La seule exception étant une revue systématique chinoise de 2017 qui considère la Quétiapine comme entraînant moins de prise de poids que la Rispéridone, et équivalente sur ce point à d'autres antipsychotiques à bas risque (40). Beaucoup d'articles insistent sur le risque important de prise de poids sous Olanzapine, une étude avance une prise moyenne de 4kg chez des patients après 3 à 12 mois avec ce médicament (59).

Si l'on s'intéresse uniquement à l'élévation du cholestérol et des triglycérides, il y a aussi quelques nuances à apporter. Elle serait plus importante sous Quétiapine que sous Olanzapine d'après les recommandations du SIGN (48), et deux recommandations rapportent une faible élévation sous Rispéridone comparé aux autres antipsychotiques atypiques (52).

Une seule revue systématique s'est intéressée spécifiquement à l'élévation de la glycémie, et indique ne pas avoir trouvé de différence à court terme entre Olanzapine, Rispéridone, Amisulpride, Quétiapine et Halopéridol (63).

Pour prévenir la survenue de ces effets indésirables, plusieurs publications recommandent de proposer précocement des conseils d'hygiène diététique ainsi qu'un suivi approprié aux patients traités par antipsychotiques atypiques (45,47,48). Deux d'entre elles évoquent l'intérêt d'introduire un co-traitement par Metformine pour limiter le gain de poids et l'hyperinsulinisme, chez les patients à risque de prise de poids importante ou ayant pris du poids (47,48).

c. Somnolence

Concernant le risque de somnolence, les données convergent sur un risque important sous Clozapine (39–41,60), plus modeste sous Risperidone (40,60) et Amisulpride (40,41), et faible sous Aripiprazole (40,48) en comparaison avec les autres antipsychotiques. L’Halopéridol est décrit comme étant peu sédatif dans les recommandations du SIGN (48), mais le serait davantage que les antipsychotiques atypiques d’après une revue systématique centrée sur le traitement de l’agitation (74). Une seule revue a été menée sur la Loxapine et conclue que celle-ci est plus sédatrice que les autres antipsychotiques de 1^{ère} génération (58).

Les données sont plus hétérogènes autour de l’Olanzapine et de la Quétiapine. Une seule publication conclue que l’Olanzapine serait significativement plus sédatrice que la Risperidone (40). Une méta-analyse en réseau conclue à une plus grande action sédatrice de la Quétiapine par rapport à la Risperidone (60), mais une autre retrouve une sédation moindre sous Quétiapine que sous Risperidone et Aripiprazole (38), bien que les auteurs signalent des résultats variables selon les études.

d. Hyperprolactinémie

L’élévation de la prolactine peut être asymptomatique, ou à l’inverse engendrer aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, dysfonction érectile, ostéoporose, hirsutisme. Le consensus est clair concernant un risque particulièrement marqué sous Risperidone par rapport aux autres antipsychotiques de 1^{ère} et de 2^{ème} génération (38,41,48,52,60,64). L’Amisulpride serait également à fort risque d’après des publications récentes : les recommandations britanniques de 2020 ainsi qu’une revue systématique de 2019 (39,53).

En dehors de ces médicaments, les antipsychotiques de 1^{ère} génération sont à l’origine de plus d’augmentation de la prolactine que les antipsychotiques atypiques (39,52,53). Parmi les antipsychotiques de 2^{ème} génération, la Clozapine, la Cariprazine, la Quétiapine et surtout l’Aripiprazole se démarquent par leur faible risque d’hyperprolactinémie (53), sensiblement inférieur à celui de l’Olanzapine et de la Ziprazidone (52,56).

Les recommandations britanniques sur la schizophrénie mentionnent la possibilité, en cas d’hyperprolactinémie, d’ajouter de l’Aripiprazole 5mg par jour à un traitement antipsychotique pré-existant. Cela peut permettre de normaliser le taux de prolactine sans majoration significative des effets indésirables, du fait de l’action d’antagonisme partiel D2/D3 de l’Aripiprazole (53).

e. Prolongation du QT

Les antipsychotiques peuvent provoquer l’allongement de l’intervalle QT à l’ECG, à risque d’évoluer en torsade de pointe (53). Seules quatre publications apportent des éléments de comparaison entre les différents antipsychotiques concernant l’intervalle QT. Une revue systématique de 2019 s’accorde avec les recommandations PORT sur un risque important

d'anomalie ECG sous Ziprasidone et sur un risque plus faible sous Quétiapine, Olanzapine et Risperidone comparativement aux autres antipsychotiques (39,52). Les recommandations PORT indiquent aussi un risque faible sous Halopéridol et sous Clozapine ; et un risque nul sous Aripiprazole et Chlorpromazine (52). Une revue systématique de 2013 ne retrouve pas d'allongement du QT supérieur au placebo sous Lurasidone, Aripiprazole, Paliperidone et Asénapine (41). Une autre revue de 2019 indique un risque cardiaque supérieur sous Amisulpride par rapport à la Ziprasidone (39).

Si le risque d'anomalie ECG est globalement plus faible sous antipsychotique de 1^{ère} génération, la Loxapine fait exception, exposant à un risque cardiovasculaire supérieur aux antipsychotiques atypiques selon la seule revue systématique la concernant (58).

f. Autres effets indésirables

Les données concernant les dysfonction sexuelles sont peu nombreuses dans notre revue, peu récentes et contradictoires. Une revue systématique de 2008 ne retrouve pas de différences significatives entre Halopéridol, Olanzapine et Risperidone en phase aiguë (64). Une autre revue de 2006, de meilleure qualité, conclue à davantage de troubles de l'éjaculation sous Risperidone que sous Olanzapine (57).

Un risque d'effet indésirable atropinique supérieur au placebo existe sous Risperidone, Halopéridol, Olanzapine, Clozapine, Iloperidone, Chlorpromazine, Zotepine, Thioridazine et Quétiapine d'après une revue systématique de 2019 (39).

Les antipsychotiques exposent également à un risque de convulsions, une méta-analyse en réseau trouvant ce risque plus important sous Clozapine que sous Risperidone (60).

D'autres effets indésirables bénins se retrouvent fréquemment sous antipsychotiques : céphalées, vertiges et insomnies notamment (66). Le risque d'insomnie semble d'ailleurs important sous Risperidone par rapport à l'Olanzapine d'après une revue systématique (57) et par rapport à la Loxapine d'après une autre (58).

Enfin, la Clozapine est l'unique spécialité à exposer à un risque d'agranulocytose, notamment au cours des premières semaines de traitement (51,52,61).

g. Synthèse

Nous avons résumé sous forme de graphiques (Figure 3) et d'un tableau (Tableau 3) les principaux effets indésirables des antipsychotiques cités dans cette méta-revue. Il s'agit du résultat de cette synthèse narrative par comparaison et rapprochement des données, s'appuyant principalement sur deux recommandations récentes et bien évaluées : les recommandations allemandes de 2020 avec un score PRISMA de 73% (50), et les recommandations Australiennes de 2016 avec un score à 72% (47). Les données issues de ces recommandations ont été complétées et revues à la lumière des autres données extraites, en favorisant les sources les mieux évaluées.

Figure 3 : Principaux effets indésirables à prendre en compte dans la balance décisionnelle

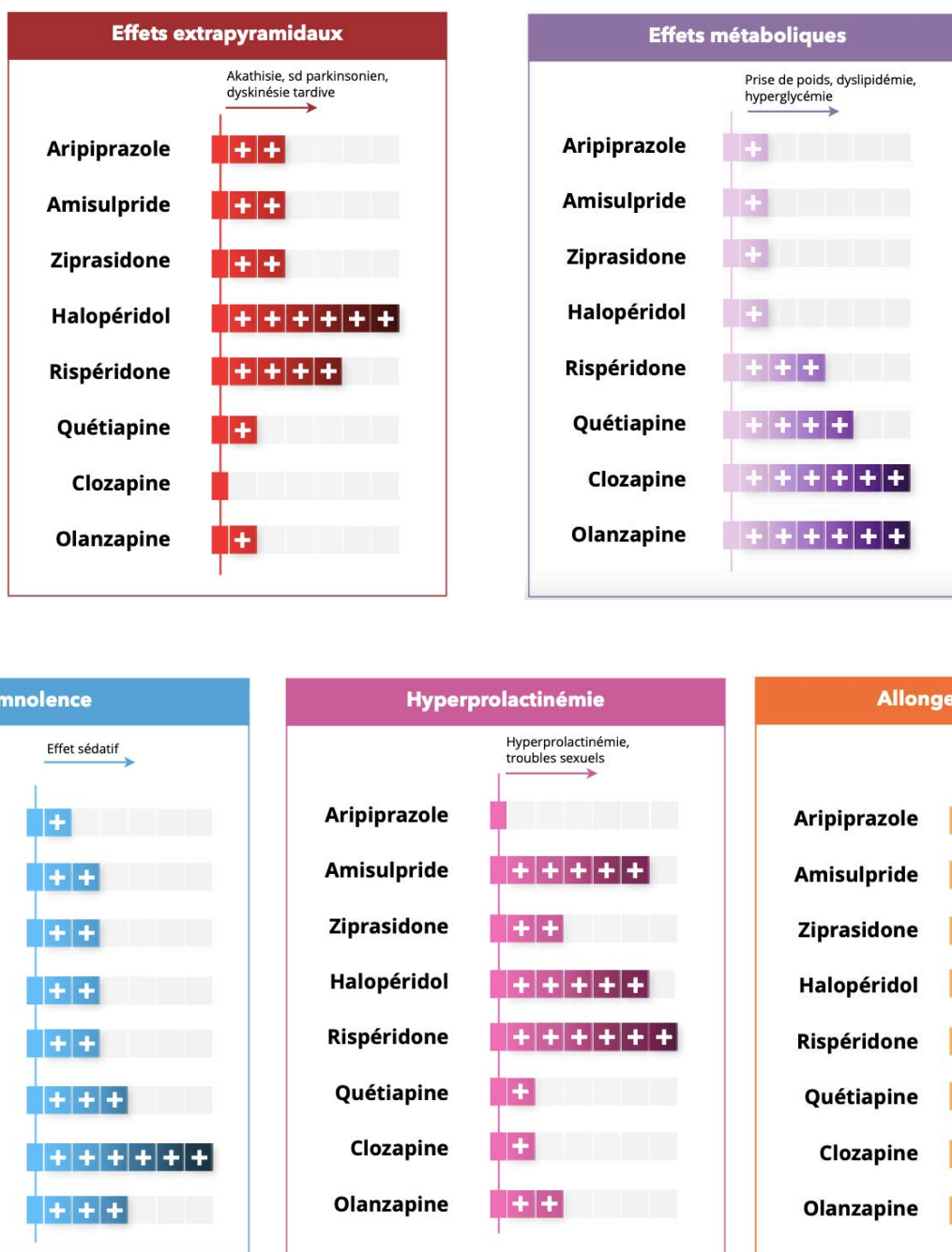


Tableau 3 : Fréquence approximative des principaux effets indésirables des antipsychotiques

	EFFETS EXTRAPYRAMIDAUX	PRISE DE POIDS	SOMNOLENCE	HYPERPROLACTINÉMIE	QT
Halopéridol	+		+	+	+
Risperidone	+	+	+	+	+
Amisulpride	+		+	+	+
Quétiapine		+	+		+
Ziprasidone	+		+	+	+
Aripiprazole	+				
Olanzapine		+	+	+	+
Clozapine		+	+		+

5) Observance thérapeutique

Les recommandations Britanniques de 2020 proposent de se renseigner régulièrement et de manière non jugeante sur l'observance du patient, au moyen de questions directes sur la proportion du traitement pris sur une certaine période ; et sur le ressenti sur les bénéfices et la tolérance (53). En cas d'inobservance, il faut en rechercher et en comprendre les raisons, les facteurs limitants, afin de proposer des solutions adaptées (53). L'arrêt d'un traitement peut être lié à ses effets indésirables (53), ou à une inefficacité, mais il existe aussi un risque d'arrêt chez les patients qui ont une amélioration rapide de leur symptômes (45).

Deux méta-analyses Cochrane montrent un taux d'abandon important des traitements antipsychotiques, qu'il s'agisse de traitements de 1^{ère} ou de 2^{ème} génération (57,60).

Dans une méta-analyse s'intéressant aux rechutes suite à un premier épisode psychotique, les facteurs de risque de rechute retrouvés sont les suivants : persistance de consommation de toxique (45) ; présence d'un trouble de l'adaptation pré-morbide à la psychose ; soutien insuffisant de l'entourage ; et mauvaise adhésion au traitement (75). L'inobservance thérapeutique est en effet la cause la plus fréquente de rechute et est associée à une difficulté accrue pour obtenir une rémission ensuite (45,53). L'inobservance peut également, si elle n'a pas été recherchée, être interprétée comme un échec et entraîner une majoration inutile des doses, un switch de traitement ou encore une polymédication (53).

L'adhésion du patient est liée à son expérience du traitement (bénéfice, tolérance), à l'influence de ses proches, et à la relation thérapeutique avec son équipe médicale (44) : un patient qui s'est senti impliqué dans le choix du traitement est significativement plus adhérent à ce traitement (53).

Les auteurs de deux méta-analyses rapportent une observation similaire, en citant d'autres revues de littératures (76) : plus de patients stoppent leur traitement en raison d'une inefficacité (40%), que d'un effet indésirable (17-20%) (39,41). Par exemple, dans l'une des revues citées, le taux d'arrêt pour effet indésirable était le plus bas pour la Risperidone (10%) et le plus haut pour l'Olanzapine (18%). Pourtant, le groupe Olanzapine avait un taux d'arrêt de traitement plus bas toute cause confondue qu'avec la Risperidone, la Quétiapine et la Ziprasidone (76).

Dans l'ensemble des recommandations et revues, les données suggèrent une meilleure adhésion aux antipsychotiques atypiques (moins de risques d'abandon) par rapport à ceux de 1^{ère} génération (notamment l'Halopéridol) (38,51,52,63), toute cause confondue (45). En effet, plusieurs revues de littératures et méta-analyses mettent en avant un plus faible taux d'abandon sous Olanzapine (38,40,41,63,64), Amisulpride (38,40,41,63,64), Clozapine (41), et dans une moindre mesure, Risperidone (38,40,41,63,64) et Quétiapine (38,63,64) par rapport aux autres antipsychotiques.

Une méta-analyse récente s'intéressant à la Cariprazine ne retrouve pas de différence d'abandon de traitement avec le groupe placebo. Cependant, il s'agit d'un traitement relativement récent, approuvé par la FDA en 2015, et les données sont donc peu nombreuses (62).

Quand l'adhérence est faible ou/et selon la volonté du patient, les recommandations récentes britanniques et canadiennes proposent l'utilisation d'un antipsychotique de longue durée d'action par voie injectable (49,53).

6) Choix d'un traitement antipsychotique

Le choix d'un antipsychotique doit être **individualisé**, et s'effectue sur la base d'une **décision éclairée et conjointe entre le médecin et le patient** (43,49,50). Il est pour cela primordial de travailler à une bonne alliance thérapeutique (44,48), et fournir au patient toutes les informations concernant les bénéfices, les risques (50), ainsi que les objectifs thérapeutiques attendus avec le traitement choisi (54). Il est recommandé, lorsque cela est possible, d'inclure les proches dans cette démarche (49,51,63). L'initiation d'un traitement antipsychotique est une étape majeure de la prise en charge (45).

Un des points clefs à retirer de cette méta-revue concerne le choix des traitements antipsychotiques, qu'il faut **orienter en fonction du profil d'effets indésirables** des différentes spécialités (38,39,50–53,61,63). En effet, l'ensemble des articles inclus s'accordent pour dire que les différences d'efficacité entre les antipsychotiques sont plus faibles, reposent sur peu de preuves, et représentent donc un critère moins pertinent pour guider le choix (45,49,52–54,61,64) ; tandis que les profils d'effets indésirables des différentes spécialités sont nettement plus variés (38,39,41,50,52,53,61,63).

C'est pourquoi, hors traitement de l'agitation, la plupart des recommandations privilégient les antipsychotiques de 2^{ème} génération en raison de leur meilleure tolérance extrapyramidale (51). L'Olanzapine n'est pas conseillée en première intention dans la plupart des recommandations en raison de son haut risque de prise de poids et d'effets indésirables métaboliques (47,52,61). De même, l'usage de la Clozapine est souvent limité aux patients résistants à au moins deux autres antipsychotiques (43,49,50,52) du fait des risques d'agranulocytose et de myocardite propres à ce médicament (51,52,61,76).

Dans tous les cas, la balance bénéfice-risque est toujours à évaluer individuellement pour chaque patient (50), en prenant notamment en compte ses comorbidités (antécédent personnel ou familial cardiovasculaire, diabète...) (44,50,52). À noter d'ailleurs que chez un patient tabagique, certains traitement comme la Clozapine, l'Olanzapine ou l'Halopéridol peuvent voir leur concentration plasmatique chuter de 50%, via l'induction des cytochromes 1A2 (47).

Malgré cela, la tolérance des patients aux antipsychotiques reste soumise à une importante variabilité inter-individuelle (47). Si le patient a déjà reçu des traitements antipsychotiques par le passé, il faudra tenir compte de la réponse du patient à ces anciens traitements, en terme d'efficacité, de tolérance et d'adhérence. C'est là un autre élément important de décision sur lequel tous les auteurs s'accordent (44,47,50–54).

Par exemple, chez un patient qui aurait présenté un syndrome extrapyramidal ou une hyperprolactinémie sous un précédent traitement antipsychotique, il faudra éviter la Risperidone. Chez un patient qui a peur d'une prise de poids, on privilégiera les antipsychotiques avec le plus faible risque d'effet métabolique : Aripiprazole, Ziprasidone, Amisulpride. Si le patient a pu être gêné par l'effet sédatif d'un précédent antipsychotique, on peut utiliser l'Aripiprazole ou la Ziprasidone (54).

L'efficacité des antipsychotiques sur les symptômes varie trop peu pour en faire un critère de choix aussi pertinent que ceux que nous avons vu jusqu'à présent. Face à des symptômes négatifs marqués cependant, certains antipsychotiques atypiques peuvent être favorisés, ayant démontrés un léger bénéfice sur ces symptômes par rapport aux autres spécialités dans différentes études. C'est le cas de l'Olanzapine (38,39,63), l'Amisulpride (39), la Clozapine (39), l'Aripiprazole et la Quétiapine (51,63).

Une autre exception notable concerne la Clozapine, reconnue comme particulièrement efficace en cas de risque suicidaire élevé, ou en cas d'agressivité persistante sous traitement (45,51,52,54).

Concernant la voie d'administration, plusieurs recommandations conseillent de privilégier une forme orale, et de réserver les formes IM aux cas d'inobservance thérapeutique. Il semble toutefois tout à fait possible d'initier d'emblée un traitement IM si le patient le souhaite (44,54).

La grande majorité des publications recommandent de s'en tenir à des monothérapies, puisqu'il ne semble pas y avoir de preuves solides appuyant un rapport bénéfice-risque favorable aux bithérapies (43,48,50,53,61).

La plupart des publications incluses dans notre revue ne recommandent pas de médicament spécifique en première intention dans le traitement des épisodes psychotiques aigus. Seules quatre d'entre elles le font en se basant principalement sur la meilleure tolérance de certaines spécialités. Les recommandations Australiennes de 2016 mettent en avant l'Amisulpride, l'Aripiprazole, la Quétiapine, la Risperidone et la Ziprasidone (47) ; celle du SIGN de 2013 conseillent plutôt l'Amisulpride, l'Olanzapine ou la Risperidone, en considérant la Chlopromazine en deuxième intention (48). Une méta-analyse de 2013 propose de favoriser la Risperidone (63), tandis qu'une autre réalisée en 2017 sur des patients originaires de Chine recommande l'Aripiprazole qu'elle considère comme la spécialité la mieux tolérée globalement (40).

7) Traitement antipsychotique d'entretien

Lors d'un premier épisode psychotique, la plupart des patients atteignent la rémission grâce à un traitement antipsychotique adapté (43). Cependant, on observe par la suite un taux de rechute élevé, défini par la réapparition de symptômes positifs. Une source l'estime à 28% à 1 an et 54% à 3 ans (75).

Le traitement ayant permis la résolution de la phase aigüe doit donc être poursuivi comme traitement d'entretien afin de prévenir les rechutes, si la tolérance est satisfaisante (49,51–53,61). En effet, la poursuite d'un traitement est associée à une diminution des hospitalisations et à une amélioration de la qualité de vie (49,70).

Le NICE souligne l'importance d'informer les patients du risque élevé de rechute en cas d'arrêt prématuré du traitement (43), et d'insister sur l'intérêt de le poursuivre après rémission des symptômes (45).

La plupart des recommandations, dont celle du NICE qui est la mieux évaluée de notre revue, proposent de maintenir ce traitement d'entretien 1 à 2 ans après la résolution des symptômes positifs (43,61). Les recommandations de la WFSBP (2012) préconisent de maintenir le traitement 1 an (51) tandis que les recommandations Écossaises (2013) et Canadiennes (2017) recommandent au moins 18 mois (48,61). Les recommandations britanniques (2020) quant à elles conseillent de prolonger la prise d'antipsychotique pendant 2 ans minimum (53), en accord avec les recommandations australiennes (2016) qui avancent une période de 2 à 5 ans (47).

Passé ce délai, l'intérêt de poursuivre le traitement peut être discuté avec le patient, en réévaluant son rapport bénéfice-risque : diminution du risque de rechute d'un côté, éventuels effets indésirables au long court de l'autre (53). Les recommandations Australiennes proposent de respecter une période de rémission d'au moins 12 mois avant d'envisager l'arrêt du traitement (47). On poursuivra bien entendu le suivi du patient avec des consultations régulières, pendant au moins 2 ans d'après les recommandations allemandes de 2020, afin de détecter notamment les signes précoces de rechute (50).

En cas de récurrence d'un épisode psychotique, les recommandations internationales de la WFSBP et les recommandations Canadiennes s'accordent sur une poursuite du traitement pendant 2 à 5 ans (49,51).

8) Suivi du patient sous traitement antipsychotique

Plusieurs recommandations abordent le suivi qu'il est nécessaire de proposer aux patients sous antipsychotiques. On y retrouve les éléments suivants :

- Suivi de l'efficacité du traitement : comme vu précédemment, la réponse au traitement s'évalue entre 2 à 4 semaines après son introduction, la majorité des recommandations s'accordant sur 4 semaines (48–50,53,54).
- Suivi de l'évolution clinique : pour détecter des **signes précoces de rechutes**. Ceux-ci peuvent se manifester par des symptômes non spécifiques comme des troubles du sommeil, symptômes dépressifs, anxiété...(50). Il est également essentiel d'évaluer régulièrement la **consommation de substance**, celle-ci pouvant précipiter les rechutes

(48,49,75) et, dans le cas du tabac, impacter le métabolisme de certains antipsychotiques (47).

- Suivi de la tolérance : L'ensemble des recommandations s'intéressant au sujet proposent un suivi régulier et précoce des effets métaboliques par la mesure du poids, de l'IMC, du tour de taille, la surveillance du bilan glucido-lipidique ; ainsi qu'un contrôle de la tension artérielle et la recherche de signes extrapyramidaux. En revanche, il existe des divergences quant à la fréquence recommandée de ces différents examens.

Le NICE (43) propose de relever le poids 1 fois par semaine pendant 6 semaines, à 3 mois du traitement, puis annuellement ; le tour de taille annuellement ; la TA à 3 mois puis annuellement ; et le bilan biologique métabolique (GAJ, HbA1c, EAL) à 3 mois puis annuellement. Plus simplement, les recommandations Écossaises (48) proposent un suivi du poids, IMC, tour de taille, TA et bilan métabolique (GAJ, HbA1c, EAL) à 1 mois selon le traitement, à 3 mois puis annuellement. Le RANZCP (47) recommande un suivi du poids à 1, 2, 3, 6 mois puis annuel ; un tour de taille à 3 et 6 mois puis annuel ; une GAJ, HbA1c et EAL à 3 et 6 mois puis annuel. À chaque consultation, et précocement dans la prise en charge, il semble important de promouvoir une bonne hygiène de vie (45,47). Enfin, une recommandation de 2013 moins bien évaluée (35%) (54) propose un suivi GAJ, HbA1c à 4 mois, EAL tous les 6 mois.

Concernant la prolactinémie, le SIGN recommande son dosage uniquement sous traitement à haut risque d'hyperprolactinémie (48) ; une autre recommandation uniquement en cas de symptômes cliniques (54) ; et une autre en systématique, à 6 mois et annuellement (47).

Les recommandations Australiennes (47) proposent également de faire réaliser un ECG à 6 mois puis annuel, ainsi qu'un examen ophtalmique annuel, particulièrement pour les patients sous Quétiapine.

Durant les premières semaines du traitement, il faudra être particulièrement attentif à l'apparition d'un syndrome extra-pyramidal, d'apparition plus fréquente en début de traitement (43) (rigidité, akathisie...). On recherchera des symptômes moteurs à chaque consultation (54), notamment en cas de changement de posologie (52).

Nous avons résumé le suivi du patient sous antipsychotique dans le tableau 4 ci-dessous. Comme recommandé par le SIGN, il conviendra d'adapter celle-ci en fonction du profil d'effet indésirable inhérent au traitement choisi (exemple : réaliser un bilan biologique glucido-lipidique dès 1 mois pour un patient sous Olanzapine dont le risque métabolique est connu comme plus élevé) ; au profil du patient ; et aux symptômes cliniques.

Tableau 4 : Suivi clinico-biologique de la tolérance sous antipsychotique

	pré-ttt	à 1 mois	à 3 mois	à 6 mois	Annuel
Poids et IMC	✓	✓	✓	✓	✓
Tour de taille	✓		✓		✓
TA	✓		✓		✓
GAJ, HbA1c	✓		✓		✓
EAL	✓		✓		✓
Sd ex-pyram		✓	✓		✓
Prolactinémie	en fonction du médicament ou des signes cliniques				
ECG	en fonction du médicament ou des signes cliniques				

9) Place de la psychothérapie

Tous les auteurs abordant le sujet de la psychothérapie pour des troubles psychotiques aigus s'accordent sur l'intérêt de certaines thérapies, en phase aiguë ou à distance. Il s'agit notamment des thérapies cognitivo-comportementales (TCC) (43,45,47,48,50,53) et des thérapies familiales (43,45,48,53). Deux recommandations de bonne pratique recommandent d'ailleurs de proposer une TCC à tout patient schizophrène en complément de la pharmacothérapie (47,50) ; et bien qu'il n'y ait pas de preuve du bénéfice des psychothérapies seules pour des premiers épisodes psychotiques (53) deux autres considèrent la TCC comme une option pour les patients en phase prodromale, en alternative au traitement pharmacologique (44,53). Une recommandation présente la TCC comme particulièrement utile chez les patients schizophrènes dont les symptômes positifs (hallucinations, délires) persistent sous traitement (44).

Les thérapies familiales peuvent être proposées en cas de contact étroit du patient avec sa famille d'après les recommandations du SIGN (48).

Dans le cadre des troubles anxieux, une recommandation britannique de 2014 met également en avant la psychothérapie, et notamment la TCC. Elle la juge aussi efficace que la pharmacothérapie sur les troubles anxieux aigus, et propose son association d'emblée à un traitement pharmacologique pour les troubles paniques (46).

10) Rôle du médecin généraliste

Peu de publications s'intéressent spécifiquement au rôle du médecin généraliste dans la prise en charge des troubles psychiatriques étudiés dans cette méta-revue. En ce qui concerne les troubles psychotiques aigus, les différentes recommandations s'accordent sur une orientation d'emblée et rapide du patient vers un spécialiste, en ambulatoire ou en hospitalier (43,48,53). Une recommandation britannique préconise pour cela un délai maximum d'une semaine (53). Les recommandations NICE déconseillent d'ailleurs l'introduction d'un antipsychotique sans l'avis d'une psychiatre, et relèguent le médecin généraliste au suivi des patients schizophrènes stabilisés. Ces mêmes recommandations proposent de ré-adresser le patient en soins secondaires en cas de faible réponse thérapeutique, d'inobservance, d'effets indésirables importants, d'addictions ou de risque auto ou hétéro-agressif, conseillant de favoriser une prise en charge ambulatoire en cas d'exacerbation de schizophrénie (43).

Les recommandations Australiennes de 2016 soulignent également l'intérêt du suivi par le médecin généraliste notamment en ce qui concerne la prise en charge des comorbidités organiques. Elles mentionnent aussi qu'en zones rurales, le médecin généraliste devient souvent le référent pour les patients, dans ces cas-là les services de télé-expertises peuvent être utiles pour obtenir un avis spécialisé (47).

Le médecin généraliste peut enfin s'impliquer dans l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage, une recommandation de 2006 soulignant l'intérêt d'une démarche de psychoéducation des proches, jugeant que cela peut aider à apaiser le patient et à lui faire accepter son traitement (44).

Concernant les troubles anxieux, une recommandation de bonne pratique Anglaise accorde une place importante à la médecine générale dans le dépistage, le suivi et la prise en charge. Elle explique l'intérêt des consultations répétées pour suivre l'évolution des troubles et pour prendre le patient en charge dans sa globalité, en incluant la recherche et le suivi des comorbidités, et la prise en compte du contexte socioéconomique du patient. Ces recommandations proposent d'initier le traitement en soins primaires, et de n'adresser le patient en milieu spécialisé qu'en cas d'échec d'au moins 2 tentatives de traitement, de dépression sévère associée, de risque de suicide, de comorbidités ou de médicaments pouvant interagir avec le traitement du trouble anxieux (46).

V. Discussion

A. Discussion autour des résultats

La réalisation de cette méta-revue nous a permis de synthétiser l'ensemble des données concernant le premier épisode psychotique sous la forme d'un algorithme de prise en charge (Figure 4). Nous avons souhaité le rendre le plus applicable possible au champ des soins primaires, en mettant en avant les éléments les plus pertinents dans ce cadre. Ces choix sont argumentés dans la partie « applicabilité » de la discussion.

Bien que notre champ de recherche incluait également d'autres troubles psychiatriques aigus, attaques de panique et agitation psychomotrice notamment, les données extraites étaient trop peu nombreuses pour que l'élaboration de guides pratiques autour de ces thèmes nous paraisse pertinente.

1) Épisode psychotique aigu

Le premier épisode psychotique est une situation clinique particulière, intégré dans le modèle des stades évolutifs de la schizophrénie. Il correspond au premier diagnostic de symptômes psychotiques répondant aux critères du DSM-5, précédé ou non d'une période prodromale. Son évolution dans le temps est variable : il peut s'agir d'un épisode unique, d'un trouble récidivant, ou d'une « entrée » dans une maladie chronique (schizophrénie, trouble schizoaffectif, trouble bipolaire). Son pronostic est d'autant plus favorable qu'une prise en charge adaptée est entreprise précocement. Sa détection, son traitement et son suivi constituent un enjeu essentiel à un niveau individuel et en terme de santé publique.

La prise en charge de ces patients doit être rapide, multidisciplinaire et rapprochée. Un examen clinique et un bilan biologique (GAJ, EAL, prolactinémie...) doivent être réalisés afin d'anticiper le profil de tolérance du patient, auxquels s'ajouteront éventuellement d'autres examens (IRM cérébrale, EEG, PL) en cas de suspicion d'un diagnostic différentiel organique (maladie neurologique, infectieuse...). Ensuite, un traitement antipsychotique doit être mis en place, idéalement dans les 7 jours, initié à faible posologie puis augmenté progressivement jusqu'à atteindre la posologie minimale efficace la plus faible. On favorisera une monothérapie per os, sauf en cas d'inobservance ou de préférence du patient pour une forme LP intramusculaire.

Les antipsychotiques sont une famille large et hétérogène de molécules. Tous ont une efficacité comparable sur les symptômes psychotiques positifs, mais les antipsychotiques atypiques semblent présenter un léger bénéfice sur les symptômes négatifs, sur les symptômes cognitifs, et sur la prévention des rechutes par rapport aux traitements de première génération.

La distinction entre les différentes spécialités est bien plus marquée lorsque l'on se penche sur leurs profils d'effets indésirables. Les antipsychotiques de 1^{ère} génération exposent à un risque important de survenue d'effets indésirables extrapyramidaux invalidants sur le court

comme sur le long terme, raison pour laquelle ils ne sont pas recommandés en première intention.

Les antipsychotiques de 2^{ème} génération quant à eux exposent surtout à des effets indésirables métaboliques : prise de poids, perturbations du bilan lipidique et augmentation de la glycémie. L'Olanzapine en particulier est reconnue comme très à risque d'entraîner une prise de poids importante, ce qui lui vaut d'être déconseillée en première intention par plusieurs recommandations.

Au-delà de cette simple distinction entre antipsychotiques de première et de seconde génération, chaque médicament présente ses particularités propres et un profil d'effet indésirable distinct. Nous avons donc synthétisé les données relatives aux profils d'effets indésirables des antipsychotiques les plus représentés dans cette méta-revue dans différents tableaux (Figure 3 et Tableau 3).

Le traitement antipsychotique doit être choisi de façon individualisée, conjointement avec le patient. On prendra principalement en compte le profil d'effets indésirables des différentes options thérapeutiques, selon les facteurs de risques et les souhaits du patient. En général, cinq antipsychotiques atypiques sont à considérer en première intention dans le traitement des troubles psychotiques aigus, présentant chacun leurs avantages et leurs inconvénients propres que nous avons détaillé dans notre guide thérapeutique. Il s'agit de la Ziprasidone, la Quétiapine, la Risperidone, l'Aripiprazole et l'Amisulpride. On peut adjoindre à ce traitement pharmacologique une psychothérapie, en particulier les thérapies cognitivo-comportementales et les thérapies familiales qui ont fait la preuve de leur efficacité.

Figure 4 : Guide pratique sur la prise en charge d'un premier épisode psychotique

Diagnostic

Symptômes psychotiques (idées délirantes, hallucinations, désorganisation, symptômes négatifs) d'intensité significative, pendant une durée supérieure à **7 jours** (+/- précédé d'une phase prodromale)

Bilan initial

MED G

➔ éliminer un diagnostic différentiel (auto-immun, inflammatoire, neurologique...) et anticiper la tolérance au traitement

Examen clinique

- Atcd médicaux et psychiatriques perso et fam
- Évaluation du risque suicidaire
- Traitements médicaux en cours, tabagisme
- Examen neurologique
- **Poids, taille, IMC, tour de taille**
- **Fc, TA**

• **ECG** : intervalle QT, ondes T, segment ST

Si symptômes atypiques :

- **Imagerie cérébrale** (IRM)
- +/- Avis neurologique : PL, EEG (encéphalite, épilepsie)

Biologie

- NFS, ionogramme, créatininémie, DFG
- Bilan hépatique (TGO, TGP, PAL)
- Glycémie à jeun, HbA1c
- EAL
- Prolactinémie
- TSH
- +/- Toxiques urinaires
- +/- Bilan IST ; bHCG
- *si symptômes atypiques* : Ac anti-nucléaire (pathologie auto-immune)



PSY.

Consultation ambulatoire ou hospitalière avec un **psychiatre, dans un délai < 7 jours** (si possible)

MED G

PSY.

Introduction d'un traitement ANTIPSYCHOTIQUE DE 2ème GÉNÉRATION, en monothérapie, per os

Principes :

- ✓ Débuter le plus **précocement** possible
- ✓ Antipsychotique de 2ème G : moins d'effets extra-pyramidaux ; meilleure adhérence au traitement et meilleure efficacité sur symptômes négatifs et cognitifs par rapport aux AP de 1ère G.
- ✓ Pas d'Olanzapine en 1ère intention car effets métaboliques trop importants.
- ✓ « **Start low, go slow** » : débiter à faibles doses avec titration progressive jusqu'à la dose minimale efficace
- ✓ Adaptation de l'antipsychotique au **profil** du patient. Prendre en compte :
 - Présence de symptômes négatifs / dépressifs
 - Comorbidités (métaboliques++), tabagisme
 - Réponse à un précédent traitement antipsychotique
 - Profil d'**effet indésirable le plus acceptable** aux yeux du patient (prise de poids, somnolence, troubles sexuels)
- ✓ Décision **individualisée et conjointe** entre le médecin et le patient : donner une information claire sur les bénéfices et les effets indésirables des différentes options thérapeutiques.

RISPÉRIDONE

- **débiter à** : 0,5-1mg/j
- **cible** : 2-3mg/j
- **max** : 6mg/j



- Faible ↗ des TG et du cholestérol



- Hyperprolactinémie / troubles sexuels
- EI extrapyramidaux
- Insomnie

AMISULPRIDE

- **débiter à** : 50-100mg/j
- **cible** : 300-400mg/j
- **max** : 800mg/j



- Efficace sur les spt dépressifs
- peu de prise de poids



- Hyperprolactinémie
- Allongement du QT

QUÉTIAPINE

- **débiter à** : 25-50mg/j
- **cible** : 300-400mg/j
- **max** : 750mg/j



- Efficace sur les spt dépressifs
- Peu d'hyperprolactinémie
- Peu d'EI extrapyramidaux



- Somnolence
- Prise de poids, ↗ TG et chl
- EI atropi

ZIPRASIDONE

- **débiter à** : 20-40mg/j
- **cible** : 80-120mg/j
- **max** : 160mg/j



- Peu de prise de poids



- Allongement du QT

ARIPIPRAZOLE

- **débiter à** : 5-10mg/j
- **cible** : 15-20mg/j
- **max** : 30mg/j



Bonne tolérance (peu de prise de poids, pas d'hyperprolactinémie, peu sédatif, pas d'allongement du QT)

Introduction d'un traitement ANTIPSYCHOTIQUE DE 2ème GÉNÉRATION, en monothérapie, per os

Évaluation de la **réponse** et de la **tolérance** à **2 - 4 semaines**
(efficace si diminution de 25% du score à l'échelle PANSS)

Bonne réponse au traitement,
Bonne tolérance

Pas de réponse à 4 semaines

- ✓ Poursuite du même traitement, à dose minimale efficace, pendant **au moins 2 ans**
- ✓ Surveillance de l'**évolution des troubles** (signes précoces de rechute, consommation de substance...).
- ✓ **Suivi clinico-biologique de la tolérance**

	pré-ttt	à 1 mois	à 3 mois	à 6 mois	Annuel
Poids et IMC	✓	✓	✓	✓	✓
Tour de taille	✓		✓		✓
TA	✓		✓		✓
GAJ, HbA1c	✓		✓		✓
EAL	✓		✓		✓
Sd ex-pyram		✓	✓		✓
Prolactinémie	en fonction du médicament ou des signes cliniques				
ECG	en fonction du médicament ou des signes cliniques				

- ✓ Évaluer l'**observance**
- ✓ Rechercher l'usage de **toxiques**
- ✓ Rechercher une **interaction** médicamenteuse

Bonne observance :

Inobservance :

Augmenter progressivement la posologie

- chercher les **raisons** (inefficacité du ttt, effet indésirable...)
- Envisager un AP de **longue durée d'action injectable**

Réponse satisfaisante :

Réponse insuffisante à 4 semaines sous dose maximale :

poursuivre le ttt et suivi

switch pour un autre antipsychotique de 2ème

Si pas de réponse :
= **résistance au ttt** : échec de 2 antipsychotiques dont au moins un de 2ème G
Clozapine ou Olanzapine



Psychothérapie

À proposer dès la phase aiguë des troubles psychotiques

- ✓ **Thérapie cognitive-comportementale (TCC)**
- ✓ **Thérapies familiales**

Dans une moindre mesure, cette méta-revue de la littérature nous a également permis de rassembler quelques données sur la prise en charge de l'agitation et des troubles anxieux.

2) Agitation psychomotrice

Concernant l'agitation, on aura recours aux antipsychotiques de préférence atypiques, après avoir éliminé une cause somatique aux symptômes. Quand le patient est coopérant, il faut privilégier une forme orale, moins invasive et dont les délais d'action restent corrects (10-20 minutes). Le but recherché est alors l'anxiolyse rapide du patient sans le sur-sédater. L'Olanzapine (10 à 20 mg) ou à la Risperidone (2 à 6 mg) per os peuvent être données en première intention. Il est possible d'y associer une benzodiazépine comme le Lorazepam (1 à 2 mg) mais avec un risque de potentialisation d'effets indésirables, notamment sédatifs. Nous n'avons retrouvé aucune donnée concernant la prise en charge de l'agitation en soin primaire.

3) Trouble panique

A l'inverse, la prise en charge du trouble panique repose en grande partie sur la participation du médecin généraliste, dans le dépistage, le suivi et le traitement. En effet l'introduction d'un traitement de fond par IRS peut être initié en soins primaires, avec un adressage en milieu spécialisé en cas d'échec de 2 tentatives de traitement ou en cas de comorbidités importantes ou de risque suicidaire élevé. Les benzodiazépines (Alprazolam, Lorazepam) ne sont recommandées que pour le traitement à court terme de l'anxiété, notamment lors des premières semaines d'introduction du traitement de fond. La Quétiapine a démontré une certaine efficacité dans le traitement des troubles anxieux généralisés.

B. Forces de la méta-revue

Il n'existe pas encore, à ce jour, de recommandations françaises sur la prise en charge du premier épisode psychotique, ni sur la gestion de l'agitation psychomotrice en soins premiers (hors troubles psycho-comportementaux associés aux démences).

Cette méta-revue de la littérature a été réalisée en suivant les recommandations PRISMA. Nous avons interrogés trois bases de données reconnues, et effectués une recherche manuelle dans la littérature grise et dans les bibliographies des articles inclus afin de diminuer le biais de publication.

La sélection et l'évaluation de la qualité des articles a été effectuée de manière indépendante par les deux auteurs, avec recours à un troisième avis en cas de discordance, afin de limiter le biais de sélection.

Les articles inclus étaient des guides de recommandations, des revues systématiques de la littérature et des méta-analyses, dont les conclusions présentent un haut niveau de preuve.

Nous en avons évalué la qualité méthodologique suivant des grilles reconnues (PRISMA, R-AMSTAR et AGREE-II) afin de hiérarchiser des données discordantes. Dans l'ensemble, ces articles étaient de bonne qualité et les données que nous en avons extraites étaient cohérentes.

Concernant les premiers épisodes psychotiques, les données obtenues étaient assez nombreuses et cohérentes pour permettre la réalisation d'un guide de prise en charge (Figure 4).

C. Limites de la méta-revue

Nous avons limité notre recherche aux articles rédigés en français ou en anglais, ce qui expose nos résultats à un biais de publication.

Lors de l'élaboration de notre équation de recherche, nous avons dû élargir notre champ de recherche au-delà du seul domaine des soins de premier recours, car ne pas le faire aurait trop drastiquement réduit la quantité de données.

C'est lors de la sélection des articles que nous avons choisi les articles pouvant le mieux s'appliquer aux soins primaires, excluant ceux ne traitant que du milieu des urgences hospitalières ou de traitements injectables. Bien que cette étape ait été réalisée de manière indépendante par les deux chercheurs, nous nous exposons à un biais de mesure. De plus, aucune des recommandations incluses ne se concentre exclusivement sur la médecine générale, bien qu'elle puisse être mentionnée, et aucune revue de littérature ne se base sur des données issues des soins primaires.

Les trois grands thèmes de notre méta-revue n'ont pas pu être traités de façon égale : nous n'avons extrait que peu de données concernant la gestion de l'agitation et de l'attaque de panique (2 publications concernant les troubles anxieux, et 4 traitant de l'agitation psychomotrice). Cela pourrait avoir été causé par des termes trop restrictifs dans notre équation de recherche, ou par un manque d'études concernant la prise en charge de l'agitation et des attaques de panique en soins primaires.

Enfin, il existe peu de données concernant l'impact des traitements étudiés sur la qualité de vie.

D. Applicabilité en soins primaires et perceptives

La prise en charge initiale d'un **premier épisode psychotique** ne peut se faire sans la participation d'un psychiatre. En effet, les recommandations incluses préconisent une évaluation psychiatrique en soin secondaire dans un délai de 7 jours maximum, et déconseillent l'introduction d'un traitement antipsychotique par le généraliste seul. Cependant, ces recommandations peuvent se heurter dans la pratique à une offre de soins limitée, rendant difficile la réalisation d'une consultation en milieu spécialisé dans un délai acceptable (77,78). Or, l'un des principaux enjeux face à un premier épisode psychotique est de réduire autant que possible le délai sans traitement. Dans la pratique donc, une part importante de médecins généralistes (32-38%) introduisent par eux-mêmes des traitements antipsychotiques (13,77).

Deux recommandations soulignent l'intérêt d'un suivi des patients schizophrènes sur le long terme par les médecins généralistes (43,47), mais aucune n'aborde le rôle que ceux-ci doivent endosser dans la prise en charge des troubles psychotiques en phase aiguë.

Pourtant, dans la pratique, ils sont fréquemment impliqués dans la prise en charge de ces troubles : d'après une étude allemande, 27% des patients schizophrènes ne seraient suivis que par leur médecin généraliste (et 10% d'entre eux n'auraient aucun suivi médical selon cette même enquête) (78).

Nous avons proposé dans notre guide pratique (Figure 4) de définir le champ d'action du médecin généraliste, avec en particulier la réalisation du bilan pré-thérapeutique et le suivi précoce du traitement. Les données issues de cette méta-revue s'étant malheureusement révélées insuffisantes sur le sujet, ces choix reposent sur des données bibliographiques complémentaires, ainsi que sur l'opinion des deux auteurs. Nous allons développer ce qui nous a conduit à proposer cette répartition des étapes du parcours de soin, sans oublier que celle-ci variera grandement selon le contexte, la disponibilité des soins psychiatriques et les compétences du médecin généraliste dans le domaine.

Tout d'abord, le médecin généraliste est en première ligne dans la détection des patients à haut risque de psychose. Il est amené à voir les patients à un stade précoce de la maladie, les patients présentant des signes précurseurs de psychoses étant plus susceptibles de consulter en soins primaires qu'en milieu spécialisé ou en service d'urgence (31). En moyenne, chaque année, les médecins de premiers recours reçoivent 1 à 2 nouveaux patients débutant un trouble psychotique (31,79). Collectivement, ils jouent donc un rôle important dans le repérage des facteurs de risque et des signes avant-coureurs de troubles psychotiques, tels que des changements de comportement (31,80). Il existe des programmes mettant l'accent sur ce repérage des manifestations précoces d'un trouble psychotique : le groupe Australien Orygen, précurseur de l'intervention précoce, propose par exemple de mettre à disposition des informations sur les psychoses débutantes dans les salles d'attente des médecins généralistes. Ils préconisent aussi des campagnes d'informations destinées aux médecins généralistes,

travailleurs sociaux et instituteurs. Le bénéfice de la formation des médecins en soins primaires sur ce point a été démontré, avec une réduction de la durée de psychose non traitée (77,81,82).

Lors d'un épisode psychotique aigu, nous croyons que le médecin généraliste peut tout à fait intervenir dans la prescription d'un bilan pré-thérapeutique de première intention et dans la gestion de l'anxiété et de l'agitation souvent associée aux troubles psychotiques, au cours du délai qui sera bien souvent nécessaire avant l'obtention d'une consultation spécialisée.

Par la suite, sa collaboration avec le psychiatre lors du choix thérapeutique peut s'avérer utile, par l'éclairage qu'il est en mesure d'apporter sur l'histoire médicale du patient, ses comorbidités, son observance thérapeutique, ses ressources et son entourage (78). Dans les cas où une consultation spécialisée n'est pas possible dans un délai raisonnable, ou si le patient refuse une telle démarche, le médecin généraliste peut être amené à initier un traitement antipsychotique (78,79). Une bonne connaissance des différentes options thérapeutiques et des critères devant guider leur choix apparaît alors indispensable. Cependant, même dans ce type de situation, l'avis d'un psychiatre reste fortement recommandé, ne serait-ce que par un avis téléphonique ou une télé-expertise. En Haute Garonne, le Dispositif de Soins Partagés en Psychiatrie (DSPP) peut être mobilisé pour obtenir cet avis psychiatrique rapide.

Encore peu connu et peu développé en France, plusieurs recommandations abordent le concept de « case management » (43,44,47,48). Il s'agit d'une méthode d'accompagnement personnalisée réalisée par une équipe mobile ambulatoire, sensibilisée à l'intervention précoce. Son objectif est de proposer des soins adaptés aux problématiques du patient (en terme de santé et d'action sociale) pour renforcer l'engagement dans le soin, tout en facilitant le retour du patient dans son parcours d'étude, son milieu amical et familial, dans une perspective de réhabilitation (83). Dans les recommandations Australiennes de 2016, il s'agit d'un élément clef de la prise en charge, en partenariat avec les soins de second recours et le médecin généraliste (47).

Seul point abordé par des recommandations incluses dans cette méta-revue : le médecin généraliste est en mesure de contribuer au suivi du traitement. Nous pensons qu'à court terme, il peut compléter le suivi spécialisé en évaluant son efficacité et sa tolérance. Le cas échéant, il pourra proposer des changements de doses ou de spécialité en accord avec le psychiatre référent (78). Mais il prendra surtout une place prépondérante sur le long terme, en recherchant d'éventuels effets indésirables via le suivi des paramètres cliniques et biologiques (détaillé dans le tableau n°3), en s'assurant de la bonne observance du patient, en repérant précocement des signes de rechutes, et en organisant la prise en charge des comorbidités somatiques (78,79).

Enfin, le médecin de premier recours peut participer à l'éducation thérapeutique du patient et de ses proches, bénéficiant souvent d'une alliance thérapeutique issue d'un suivi au long cours, et d'une bonne connaissance de leurs ressources et de leur contexte socio-économique. Être capable de délivrer une information claire et adaptée aux patients sur leur symptômes et traitement est primordial (81) : il s'agit là d'un élément clef pour favoriser l'observance et l'engagement dans les soins. Le médecin généraliste a également un rôle à jouer dans la promotion d'une meilleure hygiène de vie, afin d'anticiper d'éventuels effets

indésirables métaboliques (78). De la phase de psychose débutante au suivi au long court des patients psychotiques stabilisés, le médecin généraliste a donc un rôle central à jouer, en assurant notamment la continuité des soins.

Concernant l'agitation et l'attaque de panique, nous n'avons retrouvé que peu de publications traitant de leur prise en charge en médecine générale. Pourtant, la gestion de la maladie mentale pèse considérablement sur l'activité du médecin généraliste et cette part s'accroît en raison d'un contexte d'organisation des soins évoluant vers une diminution du nombre de psychiatres (84).

Les attaques de panique sont fréquentes et en augmentation en population générale avec une prévalence sur la vie entière estimée à 13,2%, dont deux tiers qui auront des attaques de paniques récurrentes (85). Bien que leur prise en charge soit du ressort du médecin généraliste selon les recommandations incluses dans cette méta-revue, le traitement proposé n'est souvent pas approprié. Dans une étude récente sur plusieurs pays incluant la France, 41,3% des participants ayant un trouble anxieux percevaient un besoin de soins mais seulement deux tiers avaient reçu un traitement, et seulement un tiers un traitement adéquat (85).

La réalisation d'études en soins primaires sur l'agitation et l'attaque de panique semble nécessaire pour améliorer la prise en charge de ces troubles, en permettant la réalisation de guides pratiques basés directement sur leur gestion en soins primaires et non sur l'extrapolation d'études réalisées en soins secondaires.

Plusieurs articles font également ressortir la nécessité d'une meilleure collaboration et d'informations mieux partagées entre médecin généraliste et psychiatre (31,77,80,86).

VI. Conclusion

Grâce à cette méta-revue de la littérature, nous avons pu synthétiser les données existantes concernant la prise en charge en soins primaires de divers troubles psychiatriques aigus : agitation psychomotrice, trouble panique et troubles psychotiques aigus. En particulier, ce travail nous a permis d'élaborer un guide de prise en charge des premiers épisodes psychotiques, utilisable dans le contexte d'une consultation de médecine générale et incluant toutes les étapes dans lesquelles l'implication du médecin généraliste nous semble possible, du bilan pré-thérapeutique au suivi au long court du patient équilibré.

De fait, les médecins généralistes restent les praticiens de premiers recours, y compris en ce qui concerne les troubles psychiatriques. Mais l'absence de recommandations françaises encadrant la prise en charge des troubles psychiatriques aigus, ainsi que des délais de consultation en soins secondaires parfois trop longs peuvent mettre en difficulté les médecins généralistes. Cette situation entraîne la prescription de spécialités mal adaptées au contexte du patient et la mise en place de suivis lacunaires.

Les antipsychotiques constituent la base du traitement de ces troubles, et leur introduction précoce est corrélée à un pronostic plus favorable. Ils s'agit d'une classe de médicaments complexe et hétérogène notamment en ce qui concerne leurs profils d'effets indésirables. C'est pourquoi leur prescription doit faire l'objet d'une réflexion individualisée selon le contexte du patient.

Les résultats de cette méta-revue, compilés dans le guide que nous proposons et que nous inclurons sur le site internet *Psychotropes.fr*, pourront constituer une aide adaptée à la gestion de ces cas complexes et souvent mal maîtrisés par les médecins généralistes. Nous y avons également détaillé les principaux éléments devant guider l'initiation d'un traitement antipsychotique. En effet, bien que cette décision soit de la compétence du psychiatre selon les recommandations incluses, dans les faits, elle revient souvent au médecin généraliste.

Malheureusement, notre revue de la littérature n'a mis en évidence que peu de données issues de recherches en soins primaires. Les recommandations incluses étaient principalement centrées sur le contexte hospitalier ; il nous a fallu extrapoler ces données pour l'élaboration de notre guide. Notre recherche n'a identifié aucune étude traitant de l'implication du médecin généraliste dans les étapes précoces du parcours de soin. Compte tenu de la place qu'ils occupent en pratique dans la prise en charge des troubles psychotiques, il nous semble pertinent de développer la littérature scientifique sur ce point particulier des soins primaires.

Vu

Toulouse le 28/02/2022


Le Président du Jury
Professeur Pierre MESTHÉ
Médecine Générale

Toulouse le 28/02/2022

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan
D. CARRIE



Bibliographie

1. Sudarsanan S, Chaudhury S, Pawar A, Salujha S, Srivastava K. Psychiatric Emergencies. Med J Armed Forces India. janv 2004;60(1):59-62.
2. Boiteux C, Boillet V, Picard A. Urgence psychiatrique. 2014;30(4):1-8.
3. Becker SHD, Forman H. Implied Consent in Treating Psychiatric Emergencies. Front Psychiatry [Internet]. 13 mars 2020 [cité 26 juill 2020];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082920/>
4. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. Am J Psychiatry. oct 2005;162(10):1785-804.
5. Francey SM, Nelson B, Thompson A, Parker AG, Kerr M, Macneil C, et al. Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis? A reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. Schizophr Res. juin 2010;119(1-3):1-10.
6. Mignot T, Bazille M-T, Bernardin F, Schwan R, Laprevote V. Le Centre de liaison et d'intervention précoce (CLIP) : l'exemple nancéien d'un partenariat avec la Maison des adolescents dans la prise en charge précoce des psychoses émergentes. Inf Psychiatr. 27 juill 2018;Volume 94(6):520-6.
7. Collège National des universitaires en psychiatrie. Situation d'urgence, item 346 - Agitation et délire aigus. In: Référentiel de Psychiatrie. Presses universitaires François-Rabelais. 2014. p. 65-77.
8. Vidal Recos. Agitation - Prise en charge [Internet]. VIDAL. 2020 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1562/agitation/prise_en_charge/
9. Cloos JM, Bocquet V. Dangers des benzodiazépines : risques connus et données récentes. Rev Medicale Liège. 2013;68(5-6):303-10.
10. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France [Internet]. 2017 [cité 11 déc 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
11. Stah SM. Psychopharmacologie essentielle. In Flammarion; p. 596.
12. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology : Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4^e éd. 2013.
13. Gignoux-Froment F, de Montleau F, Saravane D, Verret C. Évaluation de la prescription d'antipsychotiques en médecine générale : conséquences métaboliques. L'Encéphale. déc 2012;38(6):453-9.
14. Hernu C-H. Prise en charge psychiatrique en médecine générale et coopération entre médecins généralistes et psychiatres. Etude qualitative réalisée auprès de médecins généralistes du secteur de Saint-Quentin. [Amiens]: Picardie Jules Verne; 2017.
15. Bonsack S, Conus P, Decrey Wick H. Collaboration entre médecin de famille et psychiatre pour les problèmes de santé mentale. Rev Médicale Suisse. 2014;10:1715-8.

16. Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistique (Dress). Organisation de l'offre de soins en psychiatrie et santé mentale. 2014.
17. Fovet T, Amad A, Geoffroy PA, Messaadi N, Thomas P. État actuel de la formation des médecins généralistes à la psychiatrie et à la santé mentale en France. *Inf Psychiatr*. 12 juin 2014;Volume 90(5):319-22.
18. Lecardeur L. Troubles psychotiques : protocoles d'intervention précoce [Internet]. Elsevier Masson. Vol. 1. 2019 [cité 25 oct 2020]. 224 p. Disponible sur: https://books.google.com/books/about/Troubles_psychotiques_protocoles_d_inter.html?hl=fr&id=8vWrDwAAQBAJ
19. Milleret G, Benradia I, Guicherd W, Roelandt J-L. États des lieux. Recherche action nationale « Place de la santé mentale en médecine générale ». *Inf Psychiatr*. 12 juin 2014;Volume 90(5):311-7.
20. Agence Régionale de Santé (ARS) Occitanie. Arrêté n° 2020-2528 relatif au projet régional Dispositif de Soins Partagés en Psychiatrie en Haute Garonne. 2020.
21. Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistique (Dress). En 2018, le nombre de places en hospitalisation à temps partiel progresse à un rythme soutenu. 2019.
22. Code de la Santé Publique. Admission en soins psychiatriques à la demande d'un tiers ou en cas de péril imminent (Articles L3212-1 à L3212-12) [Internet]. Code de la santé publique 2020. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000024316589/2020-10-18/>
23. Geoffroy PA, Duhamel A, Behal H, Zouitina-Lietaert N, Duthilleul J, Marquette L, et al. Factors Affecting the Agreement Between Emergency Psychiatrists and General Practitioners Regarding Involuntary Psychiatric Hospitalizations. *Sci Rep*. 21 2016;6:28134.
24. Bonsack C, Conus P, Morandi S. Alternatives à l'hospitalisation psychiatrique. *Rev Médicale Suisse*. 2019;15(658):1402-6.
25. Murphy SM, Irving CB, Adams CE, Waqar M. Crisis intervention for people with severe mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [cité 11 déc 2020];(12). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001087.pub5/full>
26. Gandré C, Thillard J, Macé J-M, Roelandt J-L, Chevreul K. Qualité des prises en charge et alternatives à l'hospitalisation à temps plein en psychiatrie. Étude de l'association entre la variabilité des critères illustrant la qualité des prises en charge et le niveau de développement des alternatives à l'hospitalisation à temps plein. *Rev Francaise Aff Soc*. 22 juin 2016;(2):227-52.
27. URPS Médecin d'Occitanie. Le DSPP, Dispositif de Soins Partagés en Psychiatrie [Internet]. [medecin-occitanie.org](https://www.medecin-occitanie.org). 2021 [cité 24 janv 2021]. Disponible sur: https://www.medecin-occitanie.org/le-dspp/?cli_action=1611491913.018
28. Jacob KS. Classification of mental disorders: a global mental health perspective. 2014;383:3.
29. Bras P-L, Ricordeau P, Roussille B, Saintoyant V. L'information des médecins généralistes sur le médicament. Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS); 2007.
30. La Revue Prescrire. Guide Prescrire : se repérer dans une situation pratique. 2020;
31. Anderson KK, Archie S, Booth RG, Cheng C, Lizotte D, MacDougall AG, et al. Understanding the role of the family physician in early psychosis intervention. *BJPsych Open*. 30 oct 2018;4(6):447-53.

32. Organisation mondiale de la Santé. Programme d'action: combler les lacunes en santé mentale (mhGAP) : Élargir l'accès aux soins pour lutter contre les troubles mentaux, neurologiques et liés à l'utilisation de substances psychoactives [Internet]. World Health Organization; 2008 [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/mental_health/mhgap/fr/
33. Driot D, Rougé-Bugat M-È, Escourrou É, Bismuth M, Brillac T, Oustric S, et al. Méta-revues de revues systématiques pour la pratique et la recherche en soins premiers Proposition d'une grille de lecture méthodologique. 2018;(143):7.
34. Higgins J, Thomas J, éditeurs. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.1, 2020. 2020 [cité 30 janv 2021]; Disponible sur: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-i>
35. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews [Internet]. 2021 [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n71>
36. Saha KB, Bo L, Zhao S, Xia J, Sampson S, Zaman RU. Chlorpromazine versus atypical antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 5 avr 2016;4:CD010631.
37. Gault TI, Gray SM, Vilke GM, Wilson MP. Are oral medications effective in the management of acute agitation? J Emerg Med. nov 2012;43(5):854-9.
38. Zhu Y, Krause M, Huhn M, Rothe P, Schneider-Thoma J, Chaimani A, et al. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. Lancet Psychiatry. sept 2017;4(9):694-705.
39. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Lond Engl. 14 sept 2019;394(10202):939-51.
40. Bai Z, Wang G, Cai S, Ding X, Liu W, Huang D, et al. Efficacy, acceptability and tolerability of 8 atypical antipsychotics in Chinese patients with acute schizophrenia: A network meta-analysis. Schizophr Res. juill 2017;185:73-9.
41. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet Lond Engl. 14 sept 2013;382(9896):951-62.
42. Haute Autorité de Santé (HAS). Les comparaisons indirectes. Méthodes et validité. 2010.
43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 [cité 25 sept 2021]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555203/>
44. Keshavan MS, Roberts M, Wittmann D. Guidelines for clinical treatment of early course schizophrenia. Curr Psychiatry Rep. août 2006;8(4):329-34.
45. Lo TL, Warden M, He Y, Si T, Kalyanasundaram S, Thirunavukarasu M, et al. Recommendations for the optimal care of patients with recent-onset psychosis in the Asia-Pacific region. Asia-Pac Psychiatry Off J Pac Rim Coll Psychiatr. juin 2016;8(2):154-71.
46. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, den Boer JA, et al.

Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. mai 2014;28(5):403-39.

47. Castle DJ, Galletly CA, Dark F, Humberstone V, Morgan VA, Killackey E, et al. The 2016 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Med J Aust*. 19 juin 2017;206(11):501-5.

48. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia [Internet]. 2013 [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://testing36.scot.nhs.uk>

49. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. sept 2017;62(9):604-16.

50. Hasan A, Falkai P, Lehmann I, Gaebel W. Schizophrenia. *Dtsch Arzteblatt Int*. 12 juin 2020;117(24):412-9.

51. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. juill 2012;13(5):318-78.

52. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. janv 2010;36(1):71-93.

53. Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. janv 2020;34(1):3-78.

54. Stahl SM, Morrisette DA, Citrome L, Saklad SR, Cummings MA, Meyer JM, et al. “Meta-guidelines” for the management of patients with schizophrenia. *CNS Spectr*. juin 2013;18(3):150-62.

55. Baldaçara L, Diaz AP, Leite V, Pereira LA, Dos Santos RM, Gomes Júnior V de P, et al. Brazilian guidelines for the management of psychomotor agitation. Part 2. Pharmacological approach. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. août 2019;41(4):324-35.

56. Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S, Zeller SL, Allen MH, Vázquez G, et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2016;17(2):86-128.

57. Jayaram MB, Hosalli P. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 avr 2005;(2):CD005237.

58. Chakrabarti A, Bagnall A, Chue P, Fenton M, Palaniswamy V, Wong W, et al. Loxapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 oct 2007;(4):CD001943.

59. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 avr 2005;(2):CD001359.

60. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, Schmid F, Hunger H, Kissling W, et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 janv 2011;(1):CD006626.

61. Keating D, McWilliams S, Schneider I, Hynes C, Cousins G, Strawbridge J, et al. Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. *BMJ Open*. 6 janv 2017;7(1):e013881.
62. Zhao M-J, Qin B, Wang J-B, Zhang Y-P, Zhao J-T, Mao Y-G, et al. Efficacy and Acceptability of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2018;38(1):55-9.
63. Zhang J-P, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. juill 2013;16(6):1205-18.
64. Johnsen E, Jørgensen HA. Effectiveness of second generation antipsychotics: a systematic review of randomized trials. *BMC Psychiatry*. 25 avr 2008;8:31.
65. Breilmann J, Girlanda F, Guaiana G, Barbui C, Cipriani A, Castellazzi M, et al. Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 28 mars 2019;3:CD010677.
66. Zun LS. Evidence-Based Review of Pharmacotherapy for Acute Agitation. Part 1: Onset of Efficacy. *J Emerg Med*. mars 2018;54(3):364-74.
67. Zhornitsky S, Potvin S, Motesshafi H, Dubreucq S, Rompré P-P, Stip E. Dose-response and comparative efficacy and tolerability of quetiapine across psychiatric disorders: a systematic review of the placebo-controlled monotherapy and add-on trials. *Int Clin Psychopharmacol*. juill 2011;26(4):183-92.
68. American Psychiatric Association. DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, 5ème version). In 2013. p. 347 p.
69. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-11) [Internet]. 2019 [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
70. Houle A-A, Bacque-Dion C. Définition du premier épisode psychotique (PEP), prévalence, recension des écrits sur les facteurs de risque associés et les conséquences possibles sur les patients et leur famille. 2018.
71. Taboulet P. ElectroCardioGramme de A à Z [Internet]. e-cardiogram. 2019 [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cardiogram.com/onde-t/>
72. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *BioMed Res Int*. 2014;2014:656370.
73. Burkhard PR. Acute and subacute drug-induced movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. janv 2014;20 Suppl 1:S108-112.
74. Zun LS. Evidence-Based Review Of Pharmacotherapy For Acute Agitation. Part 2: Safety. *J Emerg Med*. avr 2018;54(4):522-32.
75. Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, Parker AG, et al. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res*. août 2012;139(1-3):116-28.
76. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al.

Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 22 sept 2005;353(12):1209-23.

77. Verdoux H, Cougnard A, Grolleau S, Besson R, Delcroix F. How do general practitioners manage subjects with early schizophrenia and collaborate with mental health professionals? A postal survey in South-Western France. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. nov 2005;40(11):892-8.

78. Etter M, Meiler A. Rôle du médecin de premier recours dans la prise en charge du patient psychotique. *Rev Med Suisse*. 2005;9(33):2142-8.

79. Bool J, Crawley A, Wanson A, Davis B, Halpape K. Prise en charge pharmacothérapeutique de la schizophrénie à l'intention des médecins de famille. *Can Fam Physician Med Fam Can*. mai 2021;67(5):e115-20.

80. Schoer N, Rodrigues R, Reid J, Ryan BL, Lizotte DJ, Booth R, et al. Patterns of Primary Care Use Prior to a First Diagnosis of Nonaffective Psychotic Disorder in Ontario, Canada: Modèles d'utilisation des soins de première ligne avant un premier diagnostic de trouble psychotique non affectif en Ontario, Canada. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. avr 2021;66(4):406-17.

81. Martin J. Mise en place d'un centre d'intervention précoce dédié à la prise en soins des troubles psychotiques débutants. 2017;93(10):865-70.

82. Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health. Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis, 2nd edition update. 2016.

83. Krebs M-O, Lejoste F. Psychoses débutantes : pour une prise en charge précoce et intégrée. 2017.

84. Norton J, De Roquefeuil G, David M, Boulenger J-P, Ritchie K, Mann A. Prévalence des troubles psychiatriques en médecine générale selon le Patient Health Questionnaire : adéquation avec la détection par le médecin et le traitement prescrit. 2009;35:560-9.

85. Lemogne C, Hoertel N, Airagnes G, Limosin F. Épidémiologie des troubles anxieux : une prévalence importante, un taux de traitement adéquat faible. *La Revue du praticien*. 2019;9(69):976-8.

86. Jego M, Debaty E, Ouirini L, Carrier H, Beetlestone E. Caring for patients with mental disorders in primary care: a qualitative study on French GPs' views, attitudes and needs. *Fam Pract*. 25 janv 2019;36(1):72-6.

87. The AGREE Next Steps Research Consortium. Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (Grille AGREE II). 2009.

88. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. R – AMSTAR* – Évaluation de la qualité des revues systématiques. 2015.

Annexe

1) Articles exclus

Annexe n°1 : Tableau des articles exclus et motifs d'exclusion

	Référence de l'article	Motif d'exclusion	Détail
1	Gaillard R, Ouanas A, Spadone C, Llorca PM, Llo H, Baylé FJ. Benzodiazépines et schizophrénie, revue de la littérature [Benzodiazepines and schizophrenia, a review of the literature] . Encephale. 2006 Nov-Dec;32(6 Pt 1):1003-10. French. doi: 10.1016/s0013-7006(06)76280-7. PMID: 17372546.	Type d'article	Revue non systématique
2	Spoelstra SK, Visser L, Knegtering H. Cariprazine voor acute en onderhouds-behandeling van schizofrenie [Cariprazine for acute and maintenance treatment of schizophrenia] . Tijdschr Psychiatr. 2019;61(10):702-709. Dutch. PMID: 31907914.	Langue	Article en Néerlandais
3	Sherwood M, Thornton AE, Honer WG. A meta-analysis of profile and time-course of symptom change in acute schizophrenia treated with atypical antipsychotics . Int J Neuropsychopharmacol. 2006 Jun;9(3):357-66. doi: 10.1017/S1461145705005961. Epub 2005 Sep 5. PMID: 16316478.	Intervention étudiée	Intervention trop éloignée du champ des soins primaires
4	Marder SR. A review of agitation in mental illness: treatment guidelines and current therapies . J Clin Psychiatry. 2006;67 Suppl 10:13-21. PMID: 16965191.	Type d'article	Revue non systématique
5	Harvey RC, James AC, Shields GE. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia . CNS Drugs. 2016 Jan;30(1):27-39. doi: 10.1007/s40263-015-0308-1. PMID: 26801655.	Intervention étudiée	Intervention hors de notre population cible (<18 ans)
6	Thibaut F. Acute treatment of schizophrenia: introduction to the World Federation of Societies of Biological Psychiatry guidelines . Psychiatr Danub. 2014 Mar;26(1):2-11. PMID: 24608146.	Type d'étude	Revue non systématique
7	Bighelli I, Trespidi C, Castellazzi M, Cipriani A, Furukawa TA, Giralda F, Guaiana G, Koesters M, Barbui C. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults . Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD011567. DOI: 10.1002/14651858.CD011567.pub2.	Intervention étudiée	Intervention hors de la prise en charge aigu
8	Takeuchi H, MacKenzie NE, Samaroo D, Agid O, Remington G, Leucht S. Antipsychotic Dose in Acute Schizophrenia: A Meta-analysis . Schizophr Bull. 2020 Dec 1;46(6):1439-1458. doi: 10.1093/schbul/sbaa063. PMID: 32415847; PMCID: PMC7707077.	Intervention étudiée	Intervention trop éloignée du champ des soins primaires
9	Bola JR, Kao D, Soydan H, Adams CE. Antipsychotic medication for early episode schizophrenia . Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 6. Art. No.: CD006374. DOI: 10.1002/14651858.CD006374.pub2.	Intervention étudiée	Intervention trop éloignée du champ des soins primaires
10	Farahani A, Correll CU. Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? A systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressant or antipsychotic monotherapy with combination treatment . J Clin Psychiatry. 2012 Apr;73(4):486-96. doi: 10.4088/JCP.11r07324. PMID: 22579147; PMCID: PMC4537657.	Intervention étudiée	Intervention hors de la prise en charge aigu

11	Park MH, Han C, Pae CU, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Fleischhacker WW. Aripiprazole treatment for patients with schizophrenia: from acute treatment to maintenance treatment. Expert Rev Neurother. 2011 Nov;11(11):1541-52. doi: 10.1586/ern.11.151. PMID: 22014131.	Type d'étude	Revue non systématique
12	Croxtall JD. Aripiprazole: a review of its use in the management of schizophrenia in adults. CNS Drugs. 2012 Feb 1;26(2):155-83. doi: 10.2165/11208400-000000000-00000. PMID: 22296317.	Type d'étude	Revue non systématique
13	Gillies D, Beck A, McCloud A, Rathbone J, Gillies D. Benzodiazepines alone or in combination with antipsychotic drugs for acute psychosis. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19;(4):CD003079. doi: 10.1002/14651858.CD003079.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2013;4:CD003079. PMID: 16235313.	Intervention étudiée	Intervention trop éloignée du champ des soins primaires
14	Zaman H, Sampson SJ, Beck ALS, Sharma T, Clay FJ, Spyridi S, Zhao S, Gillies D. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 12. Art. No.: CD003079. DOI: 10.1002/14651858.CD003079.pub4.	Intervention étudiée	Intervention trop éloignée du champ des soins primaires (traitements IM)
15	Dold M, Li C, Tardy M, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD006391. DOI: 10.1002/14651858.CD006391.pub2.	Intervention étudiée	Intervention trop éloignée du champ des soins primaires (schizophrénie résistantes)
16	Li Y, Ma J, Jin Y, Li N, Zheng R, Mu W, Wang J, Si JH, Chen J, Shang HC. Benzodiazepines for treatment of patients with delirium excluding those who are cared for in an intensive care unit. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 2. Art. No.: CD012670. DOI: 10.1002/14651858.CD012670.pub2.	Intervention étudiée	Intervention trop éloignée du champ des soins primaires
17	Ahmed U, Jones H, Adams CE. Chlorpromazine for psychosis induced aggression or agitation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 4. Art. No.: CD007445. DOI: 10.1002/14651858.CD007445.pub2.	Intervention étudiée	Intervention trop éloignée du champ des soins primaires (traitement IM)
18	Adams CE, Rathbone J, Thornley B, Clarke M, Borrill J, Wahlbeck K, Awad AG. Chlorpromazine for schizophrenia: a Cochrane systematic review of 50 years of randomised controlled trials. BMC Med. 2005 Oct 17;3:15. doi: 10.1186/1741-7015-3-15. PMID: 16229742; PMCID: PMC1274318.	Intervention étudiée	Intervention hors de la prise en charge aigu
19	Guelfucci F, Watt M, Vimont A, Roiz J, Cadi-Soussi N. Comparative efficacy and metabolic side effects of lurasidone for the management of acute schizophrenia : a systematic literature review and mixed treatment comparison with first and second generation antipsychotics. Value in Health. 2013.	Autre	Article integral non trouvable
20	Leucht S, Crippa A, Sifis S, Patel MX, Orsini N, Davis JM. Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2020 Apr 1;177(4):342-353. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19010034. Epub 2019 Dec 16. Erratum in: Am J Psychiatry. 2020 Mar 1;177(3):272. PMID: 31838873.	Intervention étudiée	Intervention trop éloignée du champ des soins primaires (doses supérieures à l'AMM)
21	Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 6. Art. No.: CD004718. DOI: 10.1002/14651858.CD004718.pub3.	Intervention étudiée	Intervention hors de la prise en charge aigu
22	Cooper H, Mishriky R, Reyad AA. Efficacy and Safety of Cariprazine in Acute Management of Psychiatric Disorders: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Psychiatr Danub. 2020 Spring;32(1):36-45. doi: 10.24869/psyd.2020.36. PMID: 32303028.	Intervention étudiée	Intervention hors de notre population cible (trouble bipolaire)
23	Faay MDM, Czobor P, Sommer IEC. Efficacy of typical and atypical antipsychotic medication on hostility in patients with psychosis-spectrum disorders: a review and meta-analysis.	Intervention étudiée	Intervention trop éloignée du champ des soins primaires (traitements IM)

	Neuropsychopharmacology. 2018 Nov;43(12):2340-2349. doi: 10.1038/s41386-018-0161-2. Epub 2018 Jul 23. PMID: 30093698; PMCID: PMC6180076.		
24	Donnelly L, Rathbone J, Adams CE. Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. No.: CD001951. DOI: 10.1002/14651858.CD001951.pub2.	Intervention étudiée	Intervention trop éloignée du champ des soins primaires
25	Ostinelli EG, Brooke-Powney MJ, Li X, Adams CE. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 7. Art. No.: CD009377. DOI: 10.1002/14651858.CD009377.pub3.	Intervention étudiée	Intervention trop éloignée du champ des soins primaires (traitements IM)
26	Zhu Y, Li C, Huhn M, Rothe P, Krause M, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Leucht S. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2017 Sep;27(9):835-844. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.06.011. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28669774.	Intervention étudiée	Intervention hors de la prise en charge aigu
27	Heideman J, van Rijswijk E, van Lin N, de Loos S, Laurant M, Wensing M, van de Lisdonk E, Grol R. Interventions to improve management of anxiety disorders in general practice: a systematic review. Br J Gen Pract. 2005 Nov;55(520):867-74. PMID: 16282004; PMCID: PMC1570770.	Intervention étudiée	Intervention hors de la prise en charge aigu
28	Risbood V, Lee JR, Roche-Desilets J, Fuller MA. Lurasidone: an atypical antipsychotic for schizophrenia. Ann Pharmacother. 2012 Jul-Aug;46(7-8):1033-46. doi: 10.1345/aph.1M721. Epub 2012 Jul 24. PMID: 22828971.	Intervention étudiée	Intervention trop éloignée du champ des soins primaires
29	Byrne P. Managing the acute psychotic episode. BMJ. 2007 Mar 31;334(7595):686-92. doi: 10.1136/bmj.39148.668160.80. PMID: 17395949; PMCID: PMC1839209.	Type d'article	Revue non systématique
30	Mullinax S, Shokraneh F, Wilson MP, Adams CE. Oral Medication for Agitation of Psychiatric Origin: A Scoping Review of Randomized Controlled Trials. J Emerg Med. 2017 Oct;53(4):524-529. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.04.026. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28739149.	Type d'article	Revue non systématique
31	Wijkstra J, Lijmer J, Burger H, Cipriani A, Geddes J, Nolen WA. Pharmacological treatment for psychotic depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD004044. DOI: 10.1002/14651858.CD004044.pub4.	Intervention étudiée	Intervention hors de la prise en charge aigu
32	Dundar Y, Greenhalgh J, Richardson M, Dwan K. Pharmacological treatment of acute agitation associated with psychotic and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. Hum Psychopharmacol. 2016 Jul;31(4):268-85. doi: 10.1002/hup.2535. Epub 2016 May 5. PMID: 27151529.	Intervention étudiée	Intervention trop éloignée du champ des soins primaires (majorité de traitements IM)
33	Hatta K. Practical pharmacotherapy for acute schizophrenia patients. Psychiatry Clin Neurosci. 2015 Nov;69(11):674-85. doi: 10.1111/pcn.12325. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26037685.	Type d'article	Revue non systématique
34	Maneeton N, Maneeton B, Woottiluk P, Likhitsathian S, Suttajit S, Boonyanaruthee V, Srisurapanont M. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Drug Des Devel Ther. 2016 Jan 12;10:259-76. doi: 10.2147/DDDT.S89485. PMID: 26834458; PMCID: PMC4716733.	Intervention étudiée	Intervention hors de la prise en charge aigu
35	Sim F, Sweetman I, Kapur S, Patel MX. Re-examining the role of benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a systematic review. J Psychopharmacol. 2015 Feb;29(2):212-23. doi: 10.1177/0269881114541013. Epub 2014 Jul 21. PMID: 25049261.	Intervention étudiée	Intervention hors de la prise en charge aigu

36	Ostinelli EG, Hussein M, Ahmed U, Rehman FU, Miramontes K, Adams CE. Risperidone for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation) . Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 4. Art. No.: CD009412. DOI: 10.1002/14651858.CD009412.pub2.	Intervention étudiée	Intervention trop éloignée du champ des soins primaires
37	De Deyn PP, Buitelaar J. Risperidone in the management of agitation and aggression associated with psychiatric disorders . Eur Psychiatry. 2006 Jan;21(1):21-8. doi: 10.1016/j.eurpsy.2005.11.003. Epub 2006 Jan 18. PMID: 16414250.	Type d'article	Revue non systématique
38	Zheng W, Cai DB, Yang XH, Li L, Zhang QE, Ng CH, Ungvari GS, Li XB, Ning YP, Xiang YT. Short-term efficacy and tolerability of lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials . J Psychiatr Res. 2018 Aug;103:244-251. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.06.005. Epub 2018 Jun 5. Erratum in: J Psychiatr Res. 2018 Oct;105:54. PMID: 29906709.	Intervention étudiée	Intervention trop éloignée du champ des soins primaires
39	Haddad PM, Correll CU. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses . Ther Adv Psychopharmacol. 2018 Oct 8;8(11):303-318. doi: 10.1177/2045125318781475. PMID: 30344997; PMCID: PMC6180374.	Type d'article	Revue non systématique
40	Janicak PG, Glick ID, Marder SR, Crandall DT, McQuade RD, Marcus RN, Eudicone JM, Assunção-Talbot S. The acute efficacy of aripiprazole across the symptom spectrum of schizophrenia: a pooled post hoc analysis from 5 short-term studies . J Clin Psychiatry. 2009 Jan;70(1):25-35. doi: 10.4088/jcp.08m04310. Epub 2008 Dec 2. PMID: 19192472.	Type d'article	Revue non systématique
41	Freudenreich O, Holt DJ, Cather C, Goff DC. The evaluation and management of patients with first-episode schizophrenia: a selective, clinical review of diagnosis, treatment, and prognosis . Harv Rev Psychiatry. 2007 Sep-Oct;15(5):189-211. doi: 10.1080/10673220701679804. PMID: 17924256.	Type d'article	Revue non systématique
42	Mavrogiorgou P, Brüne M, Juckel G. The management of psychiatric emergencies . Dtsch Arztebl Int. 2011 Apr;108(13):222-30. doi: 10.3238/arztebl.2011.0222. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21505610; PMCID: PMC3078550.	Type d'article	Revue non systématique
43	De Berardis D, Orsolini L, Iasevoli F, Prinzivalli E, de Bartolomeis A, Serroni N, Mazza M, Valchera A, Fornaro M, Vecchiotti R, Carano A, Sepede G, Vellante F, Matarazzo I, Pompili M, Perna G, Conti C, Segura-García C, Martinotti G, Di Giannantonio M. The Novel Antipsychotic Cariprazine (RGH-188): State-of-the-Art in the Treatment of Psychiatric Disorders . Curr Pharm Des. 2016;22(33):5144-5162. doi: 10.2174/1381612822666160701084447. PMID: 27396597.	Type d'article	Revue non systématique
44	Yasui-Furukori N. Update on the development of lurasidone as a treatment for patients with acute schizophrenia . Drug Des Devel Ther. 2012;6:107-15. doi: 10.2147/DDDT.S11180. Epub 2012 May 8. PMID: 22675261; PMCID: PMC3367402.	Type d'article	Revue non systématique
45	Jayakody K, Gibson RC, Kumar A, Gunadasa S. Zuclopenthixol acetate for acute schizophrenia and similar serious mental illnesses . Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD000525. DOI: 10.1002/14651858.CD000525.pub3.	Intervention étudiée	Intervention trop éloignée du champ des soins primaires (traitements IM)

2) Évaluation de la qualité des articles inclus

a. Guides thérapeutiques et recommandations de bonne pratique : grille AGREE-II

Annexe n°2 : Grille AGREE-II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II)

La grille AGREE-II évalue la méthodologie des recommandations pour la pratique clinique (RPC). Elle se compose de 23 éléments clés, organisés en 6 domaines, suivis de 2 éléments généraux d'évaluation (87).

Domaine 1 : champ et objectifs	
1	Objectifs décrits explicitement
2	Questions de santé couvertes décrites explicitement
3	Population cible à laquelle la RPC doit s'appliquer décrite explicitement
Domaine 2 : participation des groupes concernés	
4	Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés
5	Opinions et préférences de la population cible identifiées
6	Utilisateurs cibles de la RPC clairement définis
Domaine 3 : Rigueur d'élaboration	
7	Méthodologie systématiques utilisées pour rechercher les preuves scientifiques
8	Critères de sélection clairement décrits
9	Forces et limites des preuves scientifiques clairement définies
10	Méthodes utilisées pour formuler les recommandations clairement décrites
11	Prise en compte des bénéfices, des effets secondaires et des risques en terme de santé
12	Lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent
13	RPC relue par des experts externes avant sa publication
14	Procédure d'actualisation de la RPC décrite
Domaine 4 : Clarté et présentation	
15	Les recommandations sont précises et sans ambiguïté
16	Les différentes options de prise en charge du problème de santé sont clairement présentées
17	Recommandations clés facilement identifiables
Domaine 5 : Applicabilité	
18	Conseils et/ou outils sur les façons de mettre en pratique les recommandations
19	Description d'éléments facilitant l'application et les obstacles de la RPC
20	Étude de la répercussion des RPC sur les ressources (médico-économiques)
21	Critères de suivi et de vérification proposés
Domaine 6 : Indépendance éditoriale	
22	Point de vue des organismes de financement n'a pas influencé le contenu de la RPC
23	Intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés
Évaluation générale	
	Évaluation de la qualité générale (de 1 à 7)
	L'utilisateur recommande ou non la RCP (oui, oui avec modifications ou non)

Les éléments de la Grille AGREE II sont notés sur une échelle allant de 1 (fortement en désaccord : absence d'information pertinente ou concept mal présenté) à 7 (fortement en accord : qualité exceptionnelle). Les scores entre 2 et 6 sont correspondent à des éléments ne respectant pas l'ensemble des critères présentés dans le manuel d'utilisateur de la grille AGREE-II (87).

Annexe n°3 : Résultats de l'évaluation AGREE-II

E1 = évaluateur n°1 (SLB)

E2 = évaluateur n°2 (JM)

		"Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia.		Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus.		Brazilian guidelines for the management of psychomotor agitation.		Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia.		Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder.		Guidelines for clinical treatment of early course schizophrenia.		Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults.	
		E1	E2	E1	E2	E1	E2	E1	E2	E1	E2	E1	E2	E1	E2
1) Champ et objectifs	1	5	3	6	5	6	7	6	7	7	7	6	5	6	7
	2	3	2	5	6	6	7	5	6	6	7	6	4	6	6
	3	4	3	5	6	7	7	5	3	7	7	6	4	7	6
	Score	57%	38%	76%	81%	90%	100%	76%	76%	95%	100%	86%	62%	90%	90%
	Moyenne	48%		79%		95%		76%		98%		74%		90%	
	Écart type	0,135		0,034		0,067		0		0,034		0,168		0	
2) Participation des groupes concernés	4	4	3	5	7	4	6	6	7	6	5	5	2	5	5
	5	1	1	1	1	2	3	2	1	5	4	1	1	7	7
	6	6	2	4	3	5	4	4	3	6	6	2	1	6	7
	Score	52%	29%	48%	52%	52%	62%	57%	52%	81%	71%	38%	19%	86%	90%
	Moyenne	40%		50%		57%		55%		76%		29%		88%	
	Écart type	0,168		0,034		0,067		0,034		0,067		0,135		0,034	
3) Rigueur d'élaboration	7	1	1	7	7	6	7	1	2	6	5	2	1	6	6
	8	3	1	6	7	7	7	3	1	5	1	3	1	7	6
	9	1	1	6	6	6	7	6	7	3	5	2	1	6	7
	10	1	1	7	7	1	3	1	5	4	4	1	1	6	7
	11	2	2	5	4	4	6	4	6	6	7	5	3	5	5
	12	1	1	6	7	7	7	7	7	7	7	2	2	7	7
	13	3	2	2	1	1	1	2	2	5	2	2	1	6	7
	14	1	1	3	2	5	3	2	2	4	1	1	1	2	1
	Score	23%	18%	75%	73%	66%	73%	46%	57%	71%	57%	32%	20%	80%	82%
	Moyenne	21%		74%		70%		52%		64%		26%		81%	
	Écart type	0,038		0,013		0,051		0,075		0,101		0,088		0,013	
4) Clarté et présentation	15	5	5	6	6	6	7	6	6	7	7	5	3	6	6
	16	6	3	4	4	6	7	6	6	6	7	4	3	6	6
	17	6	4	6	7	7	7	5	7	6	7	2	2	4	6
	Score	81%	57%	76%	81%	90%	100%	81%	90%	90%	100%	52%	38%	76%	86%
	Moyenne	69%		79%		95%		86%		95%		45%		81%	
	Écart type	0,168		0,034		0,067		0,067		0,067		0,101		0,067	
5) Applicabilité	18	3	2	5	3	5	2	3	1	5	4	2	1	4	3
	19	5	2	1	1	5	5	3	1	4	3	2	1	3	1
	20	1	1	1	1	3	1	1	1	5	6	3	1	2	1
	21	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1	2	1	2	2
	Score	36%	21%	29%	21%	54%	32%	29%	14%	57%	50%	32%	14%	39%	25%
	Moyenne	29%		25%		43%		21%		54%		23%		32%	
	Écart type	0,101		0,051		0,152		0,101		0,050		0,126		0,101	
6) Indépendance éditoriale	22	2	1	7	7	2	2	7	7	6	7	1	1	7	7
	23	1	4	4	3	1	4	5	5	1	3	1	1	2	4
	Score	21%	36%	79%	71%	21%	43%	86%	86%	50%	71%	14%	14%	64%	79%
	Moyenne	29%		75%		32%		86%		61%		14%		71%	
	Écart type	0,101		0,050		0,152		0		0,151		0		0,101	
Score total	Somme	66	47	103	102	104	111	91	94	119	113	66	42	118	120
	Score total en %	41%	29%	64%	63%	65%	69%	57%	58%	74%	70%	41%	26%	73%	75%
	Moyenne	35%		64%		67%		57%		72%		34%		74%	
	Écart type	0,083		0,004		0,031		0,013		0,026		0,105		0,009	
Évaluation de la qualité générale		4	2	4	5	6	5	5	4	6	5	3	1	6	6
Utilisation à recommander		Oui AM	Non	Oui AM	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui AM	Oui	Oui AM	Non	Non	Oui	Oui

		Management of schizophrenia. 2013		Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management . 2014		Recommendations for the optimal care of patients with recent-onset psychosis in the Asia-Pacific region. 2016		The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements. 2010		Schizophrenia (Deutsches Arzteblatt International). 2020		The 2016 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists guidelines for the management of schizophrenia and related disorders		World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia	
		E1	E2	E1	E2	E1	E2	E1	E2	E1	E2	E1	E2	E1	E2
1) Champ et objectifs	1	7	7	7	7	6	6	3	3	7	4	7	7	7	7
	2	6	7	6	7	7	5	2	2	6	6	7	7	6	7
	3	6	6	6	6	6	5	4	2	7	7	7	7	6	6
	Score	90%	95%	90%	95%	90%	76%	48%	33%	95%	81%	100%	100%	90%	95%
	Moyenne	93%		93%		83%		38%		88%		100%		93%	
	Écart type	0,034		0,034		0,101		0,067		0,101		0		0,034	
2) Participation des groupes concernés	4	5	6	6	7	6	7	5	5	6	7	5	6	5	5
	5	5	5	5	2	2	1	1	1	3	4	6	3	4	1
	6	5	5	5	5	3	2	5	3	5	2	7	7	6	7
	Score	71%	76%	76%	67%	52%	48%	52%	43%	67%	62%	86%	76%	71%	62%
	Moyenne	74%		71%		50%		48%		64%		81%		67%	
	Écart type	0,034		0,067		0,034		0,067		0,034		0,067		0,067	
3) Rigueur d'élaboration	7	4	3	6	7	7	6	7	6	5	7	2	1	6	3
	8	5	5	6	7	5	7	5	5	5	3	1	1	5	2
	9	4	4	6	7	3	3	5	6	4	6	5	7	7	7
	10	1	1	5	7	4	2	2	3	7	6	6	5	4	2
	11	6	5	5	6	4	5	6	5	7	7	7	7	7	6
	12	5	4	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	13	6	7	7	7	1	1	6	7	6	7	7	7	3	3
	14	7	7	7	7	1	1	5	5	5	5	3	1	3	2
	Score	68%	64%	86%	98%	57%	57%	77%	79%	82%	86%	68%	64%	75%	57%
	Moyenne	66%		92%		57%		78%		84%		66%		66%	
	Écart type	0,025		0,088		0		0,013		0,025		0,025		0,126	
4) Clarté et présentation	15	6	5	6	7	6	4	5	6	6	6	7	7	6	5
	16	5	5	6	7	5	6	5	5	7	7	7	7	7	7
	17	6	6	5	6	5	6	5	5	7	7	7	7	7	5
	Score	81%	76%	81%	95%	76%	76%	71%	76%	95%	95%	100%	100%	95%	81%
	Moyenne	79%		88%		76%		74%		95%		100%		88%	
	Écart type	0,034		0,101		0		0,034		0		0		0,101	
5) Applicabilité	18	4	2	5	5	4	1	3	3	3	2	5	2	4	4
	19	4	4	5	6	3	3	5	3	6	4	6	3	5	3
	20	4	5	7	7	5	3	2	1	1	1	1	1	1	2
	21	2	1	3	3	2	1	2	1	3	1	2	1	2	1
	Score	50%	46%	71%	75%	50%	29%	43%	29%	46%	29%	50%	25%	43%	36%
	Moyenne	48%		73%		39%		36%		38%		38%		39%	
	Écart type	0,025		0,025		0,151		0,101		0,126		0,177		0,050	
6) Indépendance éditoriale	22	2	2	5	5	7	6	6	6	6	5	6	5	6	4
	23	6	6	6	7	2	5	6	5	2	3	2	6	2	5
	Score	57%	57%	79%	86%	64%	79%	86%	79%	57%	57%	57%	79%	57%	64%
	Moyenne	57%		82%		71%		82%		57%		68%		61%	
	Écart type	0		0,050		0,101		0,050		0		0,151		0,050	
Score total	Somme totale	111	109	131	142	101	93	102	95	121	114	120	112	116	101
	Score total en %	69%	68%	81%	88%	63%	58%	63%	59%	75%	71%	75%	70%	72%	63%
	Moyenne	68%		85%		60%		61%		73%		72%		67%	
	Écart type	0,009		0,048		0,035		0,031		0,031		0,035		0,066	
Évaluation de la qualité générale		5	5	5	6	5	4	5		7	5	5	5	6	4
Utilisation à recommander		Oui	Oui	Oui AM	Oui	Oui	Oui AM	Oui		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

b. Revue systématique de la littérature et méta-analyses : grilles PRISMA et R-AMSTAR

Annexe n° 4 : Grille PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)

La check-list PRISMA comprend 27 items répartis en 7 catégories. Les revues systématiques de la littérature sont notées sur 22 items (35).

Sujet	Item n°	Critère (checklist item)
Titre		
Titre	1	Identifier le rapport comme une revue systématique, une méta-analyse ou les deux
Résumé (abstract)		
Résumé	2	Fournir un résumé structuré incluant, si applicable : contexte ; objectifs ; sources des données ; critères d'éligibilité des études, populations, et interventions ; évaluation des études et méthodes de synthèse ; résultats ; limites ; conclusions et impacts des principaux résultats ; numéro d'enregistrement de la revue systématique.
Introduction		
Contexte	3	Justifier la pertinence de la revue par rapport à l'état actuel des connaissances.
Objectif	4	Explication claire des objectifs ou questions traitées (PICO : participants, interventions, comparaisons...)
Méthode		
Critères d'éligibilité	5	Critères d'inclusion et exclusion expliqués et comment les études ont été regroupés pour la synthèse
Sources d'info	6	Spécifier toutes les bases de données, sites web , organisations, sources consultés pour identifier les études. Spécifier la date de dernière recherche
Stratégie de recherche	7	Présenter la stratégie complète de recherche automatisée pour toutes les bases de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.
Sélection des études	8	Indiquer le processus de sélection des études (triage, éligibilité, nombres de chercheurs ayant participé à la sélection, s'ils ont travaillé indépendamment ou non, potentiels outils automatisés utilisés).
Extraction des données	9	Décrire la méthode d'extraction de données (incluant le nombre de chercheurs, s'ils ont travaillé indépendamment ou non, les moyens pour obtenir ou confirmer des éléments auprès des investigateurs d'études, l'utilisation d'outils)
Données	10	A) Lister et définir toutes les variables (outcome) pour lesquelles des données ont été recherchées. Préciser si les résultats sont compatibles dans tous les domaines recherchés, et si non, la méthode utilisée pour décider quels résultats inclure. B) Lister et définir toutes les autres variables pour lesquelles des données ont été recherchées (caractéristiques des participants et interventions, sources de financements). Décrire les suppositions et simplifications réalisées.
Risque de biais	11	Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude, le nombres de chercheurs et s'ils ont travaillé indépendamment, l'utilisation ou non d'outils automatique
Quantification des résultats	12	<u>Pour méta-analyses</u> : Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple : risk ratio, différence entre les moyennes)
	13	<u>Pour méta-analyses</u> : A) Décrire les méthodes utilisés pour décider de l'éligibilité d'une étude (tableau des caractéristiques d'intervention) B) Décrire toute méthode requise pour la présentation ou la synthèse des données (gestion de données manquantes..)

Synthèse des résultats		C) Décrire toute méthode utilisée pour les tableaux ou graphiques des résultats des synthèses et études D) Décrire toute méthode utilisée pour synthétiser les résultats et fournir un choix rationnel (traitement des données et combinaisons des résultats des études). Si <i>méta-analyse</i> : décrire le modèle et les méthodes pour identifier une hétérogénéité statistique (I2...) E) Décrire toute méthode utilisée pour explorer les possibles causes d'hétérogénéité au sein des résultats d'études (analyse en sous-groupe, méta-régression) F) Décrire les analyses de sensibilité faite pour évaluer la fiabilité des résultats synthétisés
Risque de biais transversal	14	Décrire toute méthode utilisée pour quantifier le risque de biais dû à un manque de résultats (biais de publication...)
Évaluation du niveau de preuve	15	Décrire toute méthode utilisée pour évaluer le niveau de preuve global
Résultats		
Sélection des études	16	A) Décrire le résultat de la recherche et du processus de sélection, du nombre d'étude identifié lors de la recherche, au nombre d'études incluses, de préférence sous forme d'un diagramme de flux B) Citer les études pouvant sembler correspondre aux critères d'inclusion mais qui ont été exclus, et expliquer pourquoi elles l'ont été.
Caractéristique des études	17	Citer chaque étude incluse et présenter ses caractéristiques
Risque de biais relatifs aux études	18	Présenter les éléments sur le risque de biais de chaque étude
Résultats de chaque étude	19	Pour tous les résultats (outcomes) considérés, présenter, pour chaque étude : (a) une brève synthèse des données pour chaque groupe d'intervention ; (b) les ampleurs d'effets estimés et leurs intervalles de confiance, idéalement avec un forest plot.
Synthèse des résultats	20	<u>Pour méta-analyses :</u> A) Pour chaque étude, résumer brièvement les caractéristiques et les risques de biais B) Présenter les résultats de chaque analyse statistique réalisée. En cas de méta-analyse, présenter la précision des analyses statistiques (intervalles de confiance, tests d'hétérogénéité). En cas d'analyse de groupe, décrire la direction de l'effet C) Présenter les résultats de toutes les causes possibles d'hétérogénéité parmi les études D) Présenter les résultats de toutes les analyses de sensibilité faite pour évaluer le niveau de preuve de la synthèse des résultats
Biais rapportés	21	Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais dû aux résultats manquants (via les biais rapportés)
	22	Présenter les évaluations du niveau de preuve pour chaque résultat
Discussion		
	23	A) Résumer les principaux résultats B) Discuter les limites au niveau des résultats des études (biais...) C) Discuter les limites des revues utilisées (récupération incomplète des travaux identifiés...) D) Discuter de la pertinence des résultats pour la pratique clinique, la recherche future
Autres informations		
Protocole et enregistrement	24	A) Indiquer des informations sur l'identification de la revue, incluant un nom d'enregistrement, un numéro d'enregistrement, ou dire que la revue n'est pas enregistrée. B) Indiquer où le protocole de la revue est accessible (ou dire que le protocole n'a pas été préparé) C) Décrire et expliquer toute modification au protocole
Financement	25	Décrire les sources de soutien financier ou non de la revue et leur rôle des sponsors dans cette revue

Conflits d'intérêts	26	Déclarer tout conflit d'intérêt des auteurs
Accessibilité aux données	27	Rapporter quelle publication est disponible et où elle peut être trouvée : template data collection forms, données extraites des études incluses, données utilisées pour toutes les analyses, code analytique, autre matériel utilisé pour la revue

Annexe n°5 : Grille R-AMSTAR (Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews)

La grille R-AMSTAR évalue la qualité des revues systématiques. Elle comporte 11 questions notées par un score de 1 à 4. La somme des scores constitue la qualité globale de la revue systématique. Le score total est de 44 pour les méta-analyses, et 36 pour les revues systématiques de littérature (88).

	Questions sur la qualité de la revue	Critères
1	Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	1. Publication et (ou) inscription du protocole d'étude à l'avance 2. Description des critères d'inclusion 3. Question de recherche bien ciblée (critères PICO) <i>3 critères = 4 pts, 2 critères = 3 pts, 1 critère = 2 pts, 0 critère = 1 pt</i>
2	La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes ?	1. Données extraites par au moins deux personnes , de façon indépendante 2. Énoncé sur le processus de consensus pour le règlement des différends 3. Résolution des désaccords entre les personnes ayant extrait les données conformément à la méthode établie <i>3 critères = 4 pts, 2 critères = 3 pts, 1 critère = 2 pts, 0 critère = 1 pt</i>
3	La recherche documentaire était-elle exhaustive?	1. Au moins deux sources électroniques ont été utilisées. 2. L'horizon temporel et les bases de données interrogées sont indiqués. 3. Les mots clés et (ou) les termes MeSH sont indiqués et, si possible, la stratégie de recherche est exposée. 4. Toutes les recherches sont complétées par la consultation des tables des matières de revues scientifiques récentes, de revues de la littérature, de manuels ainsi que de registres et par l'examen des références fournies dans les études répertoriées. 5. Une recherche manuelle a été effectuée dans les revues. <i>4 ou 5 critères = 4 pts, 3 critères = 3 pts, 2 critères = 2 pts, 1 ou 0 critère = 1 pt</i>
4	La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	1. Les auteurs indiquent qu'ils ont recherché tous les rapports, quel que soit le type de publication. 2. Les auteurs indiquent s'ils ont exclu des rapports sur la base du type de publication, de la langue , etc. 3. « Les articles rédigés dans une langue autre que l'anglais ont été traduits » ou les lecteurs maîtrisaient assez bien la langue du rapport. 4. Aucune restriction fondée sur la langue ou prise en compte des articles rédigés dans une langue autre que l'anglais <i>3 ou 4 critères = 4 pts, 2 critères = 3 pts, 1 critère = 2 pts, 0 critère = 1 pt</i>
5	Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	1. Les études incluses doivent être réunies dans un tableau , une liste ou une figure; une simple liste de références ne suffit pas. 2. Les études exclues doivent être réunies dans un tableau , une liste ou une figure qui sera intégré à l'article ou à un supplément. 3. Les raisons de l'exclusion des études sérieusement prises en considération doivent être exposées de manière suffisamment claire. 4. Le lecteur peut retracer aisément les études incluses et exclues dans la bibliographie, les références ou le supplément de l'article. <i>4 critères = 4 pts, 3 critères = 3 pts, 2 critères = 2 pts, 1 ou 0 critère = 1 pt</i>
6	Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	1. Les données portant sur les sujets qui ont participé aux études originales, les interventions qu'ils ont reçues et les résultats sont regroupées, sous forme de tableau, par exemple.

		2. Les auteurs précisent l'étendue des données sur les caractéristiques pertinentes des sujets des études analysées. 3. L'information fournie semble complète et exacte. <i>3 critères = 4 pts, 2 critères = 3 pts, 1 critère = 2 pts, 0 critère = 1 pt</i>
7	La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	1. Les méthodes a priori sont indiquées. 2. La qualité scientifique des études incluses semble valable. 3. Le niveau de preuve est exposé, dûment reconnu ou pris en considération. 4. La qualité des preuves est évaluée ou classée en fonction d'outils d'évaluation de la preuve. <i>4 critères = 4 pts, 3 critères = 3 pts, 2 critères = 2 pts, 1 ou 0 critère = 1 pt</i>
8	La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	1. Les auteurs ont tenu compte de la qualité scientifique dans l'analyse et les conclusions de la revue. 2. La qualité scientifique est formulée explicitement dans les recommandations. 3. Les conclusions sont orientées vers la production de guides de pratique. 4. L'énoncé de consensus clinique laisse entrevoir la révision ou la confirmation des recommandations de pratique. <i>4 critères = 4 pts, 3 critères = 3 pts, 2 critères = 2 pts, 1 ou 0 critère = 1 pt</i>
9	<u>Pour les méta-analyses :</u> Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	1. Les auteurs exposent les critères à partir desquels ils ont déterminé que les études analysées étaient assez semblables pour être combinées. 2. Dans le cas des résultats regroupés, les auteurs ont fait un test d'homogénéité pour s'assurer que les études étaient combinables. Les auteurs ont pris acte du caractère hétérogène (ou non) des études. 3. S'il y a hétérogénéité, les auteurs ont utilisé un modèle d'effets aléatoires et (ou) vérifié si la nature des données justifiait la combinaison. 4. S'il y a homogénéité, les auteurs exposent la justification ou le test statistique. <i>4 ou 5 critères = 4 pts, 3 critères = 3 pts, 2 critères = 2 pts, 1 ou 0 critère = 1 pt</i>
10	<u>Pour les méta-analyses :</u> La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	1. Prise en compte du biais de publication ou de l'effet tiroir 2. Outils graphiques (diagramme de dispersion des études, par exemple) 3. Tests statistiques (test de régression d' Egger, par exemple) <i>3 critères = 4 pts, 2 critères = 3 pts, 1 critère = 2 pts, 0 critère = 1 pt</i>
11	Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	1. Présentation des sources de soutien 2. Absence de conflit d'intérêts (On est ici dans la subjectivité; peut-être faudra-t-il y aller par déduction ou fouiller quelque peu). 3. Prise en compte ou énoncé des sources de soutien ou des conflits d'intérêts dans les principales études incluses <i>3 critères = 4 pts, 2 critères = 3 pts, 1 critère = 2 pts, 0 critère = 1 pt</i>

Annexe n°6 : Résultats de l'évaluation PRISMA (qualité du rapport des revues systématiques de littérature et méta-analyses)

		Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia.	Are oral medications effective in the management of acute agitation?	Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults.	Chlorpromazine versus atypical antipsychotic drugs for schizophrenia.	Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia.	Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia.	Dose-response and comparative efficacy and tolerability of quetiapine across psychiatric disorders.	Effectiveness of second generation antipsychotics.
Titre	1	1	0	1	1	1	1	1	1
Résumé	2	1	1	1	1	1	1	1	1
Intro	3	1	1	1	1	1	1	1	1
	4	1	1	1	1	1	1	1	1
Méthode	5	1	1	1	1	1	1	1	1
	6	1	1	1	1	1	1	1	1
	7	1	1	1	1	1	1	1	1
	8	1	0	1	1	1	1	0	1
	9	1	0	1	1	1	1	0	1
	10	1	1	1	1	1	1	1	1
	11	1	0	1	1	1	1	0	0
	12	1		1	1	1	1		
	13	1		1	1	1	1		
	14	1	0	1	1	0	0	0	0
	15	1	0	1	1	0	1	0	0
Résultats	16	1	1	1	1	1	1	0	0
	17	1	1	1	1	1	1	1	1
	18	1	0	1	1	1	1	0	0
	19	1	0	1	1	1	1	1	1
	20	1		1	1	1	1		
	21	1	0	1	1	0	1	0	0
	22	1	0	1	1	1	1	0	0
Discussion	23	1	1	1	1	1	1	1	1
Autre	24	1	0	1	1	1	1	0	0
	25	1	0	1	1	1	1	1	0
	26	1	0	1	1	1	1	1	1
	27	1	0	1	1	1	1	0	0
Total		27/27	10/24	27/27	27/27	24/27	26/27	13/24	14/24
En %		100%	42%	100%	100%	89%	96%	54%	58%

		Efficacy and Acceptability of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia.	Efficacy and safety of individual second-generation vs. FGA in first-episode psychosis.	Efficacy, acceptability and tolerability of 8 atypical AP in Chinese patients with acute schizophrenia.	Evidence-Based Review of Pharmacotherapy for Acute Agitation.	Loxapine for schizophrenia .	Olanzapine for schizophrenia .	Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the FEP.	Risperidone versus olanzapine for schizophrenia .	Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia.
Titre	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0
Résumé	2	1	1	0	1	1	1	1	1	1
Intro	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Méthode	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	6	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	7	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	8	1	0	1	0	1	1	1	1	1
	9	1	1	1	0	1	1	1	1	1
	10	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	11	0	0	1	0	1	1	1	1	1
	12	1	1	1		1	1		1	1
	13	1	1	1		1	1		1	1
	14	1	1	1	0	1	1	0	1	1
	15	0	0	1	0	1	1	1	0	0
	16	1	1	1	1	0	0	1	0	1
Résultats	17	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	18	0	0	0	0	1	1	1	1	1
	19	1	1	1	1	1	1	0	1	0
	20	1	0	1		1	1		1	1
	21	0	0	1	0	1	1	0	1	1
	22	0	0	0	0	0	1	1	0	0
Discussion	23	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Autre	24	1	1	1	0	1	1	0	1	1
	25	1	1	1	1	1	0	1	1	0
	26	1	1	1	1	0	0	1	1	1
	27	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Total		22/27	20/27	24/27	14/24	24/27	24/27	20/24	24/27	22/27
En %		81%	74%	89%	58%	89%	89%	83%	89%	81%

Annexe n°7 : Résultats de l'évaluation R-AMSTAR (qualité méthodologique des revues systématiques de littérature et méta-analyses)

	Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia. 2017	Are oral medications effective in the management of acute agitation? 2012	Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. 2019	Chlorpromazine versus atypical antipsychotic drugs for schizophrenia. 2016	Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia. 2013	Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia. 2019	Dose-response and comparative efficacy and tolerability of quetiapine across psychiatric disorders. 2011	Effectiveness of second generation antipsychotics. 2008
1	4	3	4	4	4	4	3	3
2	4	1	4	4	2	4	1	3
3	4	3	4	4	4	3	3	3
4	3	1	3	4	3	3	1	3
5	3	2	4	4	3	2	2	2
6	4	4	4	4	4	4	3	3
7	4	2	4	4	3	4	1	2
8	4	1	4	4	3	3	2	2
9	4		4	4	2	4		
10	4		4	4	2	3		
11	2	1	3	4	4	3	2	3
Score	40/44	18/36	42/44	44/44	34/44	37/44	18/36	24/36
Total en %	91%	50%	95%	100%	77%	84%	50%	67%

	Efficacy and Acceptability of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia. 2018	Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis. 2013	Efficacy, acceptability and tolerability of 8 atypical antipsychotics in Chinese patients with acute schizophrenia. 2017	Evidence-Based Review of Pharmacotherapy for Acute Agitation. 2018	Loxapine for schizophrenia. 2007	Olanzapine for schizophrenia. 2005	Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. 2017	Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. 2006	Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. 2011
1	3	3	3	3	4	4	3	3	3
2	2	3	4	2	4	3	4	4	4
3	3	4	3	2	3	3	4	4	3
4	2	2	2	3	3	3	2	3	4
5	3	2	3	2	4	4	2	4	4
6	4	3	3	2	4	4	4	4	4
7	2	2	4	2	4	4	4	4	4
8	2	2	3	1	2	2	3	3	3
9	2	4	4		4	4		4	4
10	3	3	3		3	3		3	3
11	3	3	3	2	3	3	4	3	2
Score	29/44	31/44	35/44	19/36	38/44	37/44	30/36	39/44	38/44
Total en %	66%	70%	80%	53%	86%	84%	83%	89%	86%

Titre : Guide de prise en charge des patients présentant une crise aiguë de nature psychiatrique en soins premiers : une méta-revue systématique de la littérature

Auteurs : Sophie LE BAIL et Jocelyn MOUDEN

Directeur de thèse : Julie DUPOUY

Toulouse, le 22 Mars 2022

RÉSUMÉ

Introduction et objectif : En tant que professionnels de premier recours, les médecins généralistes peuvent être mis en difficulté dans la gestion des troubles aigus psychiatriques (attaque de panique, agitation, épisode psychotique), alors même qu'un retard de prise en charge des psychoses est corrélé à un moins bon pronostic. Cette méta-revue de la littérature a pour objectif l'élaboration de guides de prise en charge pour ces situations, destinés aux médecins généralistes. **Matériel et méthodes** : Nous avons interrogé les bases de données PubMed, Cochrane et Web of Science à la recherche de revues systématiques de littérature, méta-analyses et recommandations concernant le traitement oral par antipsychotiques ou benzodiazépines des crises aiguës psychiatriques, publiés entre 2005 et 2021. Les études ont été sélectionnées puis évaluées indépendamment par les deux auteurs. **Résultats** : 31 articles ont été inclus, dont les trois quart concernant la psychose aiguë. Dans l'agitation comme dans un premier épisode psychotique, les antipsychotiques de deuxième génération représentent la base du traitement. Le choix thérapeutique doit se baser principalement sur le profil d'effet indésirable des différentes spécialités, afin de maximiser la tolérance et l'observance. Le traitement doit être introduit à faible dose puis être titré progressivement jusqu'à la dose minimale efficace. **Discussion et conclusion** : La synthèse des données de cette méta-revue a permis l'élaboration d'un algorithme de prise en charge d'un premier épisode psychotique en soins primaires, détaillant chaque étape du parcours de soin. En revanche, les données concernant l'agitation et le trouble panique en médecine générale étaient insuffisantes pour permettre l'élaboration de guides pratiques.

Title : Clinical practical guide for the management of an acute psychiatric crisis in primary care : a meta-review of systematic literature

ABSTRACT

Background and objective : General practitioners play a vital role in pathway to care but they may have difficulties managing an acute psychiatric crisis (panic attack, psychomotor agitation, psychotic episode), while the duration of untreated psychosis is negatively associated with long term outcomes. Therefore, the objective of this meta-review is to provide clinical practical guides on those issued, aimed to general practitioners. **Method** : We searched Pubmed, Cochrane and Web of Science for systematic review of literature, meta-analysis and guidelines of oral antipsychotics or benzodiazepines treatment for the management of acute psychiatric crisis, published from 2005 to 2021. The papers have been selected and reviewed independently by the two authors. **Results** : 31 articles were included, mainly focusing on acute psychosis. For agitation and first-episode psychosis, second generation antipsychotics are the mainstay of treatment. The choice of antipsychotic drugs should be guided mainly by side effects, to maximize tolerability and acceptability. It must be introduced at a low starting dose with gradual titration until the minimal effective dosage is reached. **Discussion and conclusion** : We merged our meta-review findings into a comprehensive algorithm for management of first-episode psychosis in primary care, from assessment to first line therapies and follow-up. Unfortunately, data on the management of agitation and panic attacks were too few to provide practical guides in primary care.

Mots clefs : crise aiguë psychiatrique, premier épisode psychotique, agitation, attaque de panique, antipsychotiques, benzodiazépines, médecine générale, soins premiers, revue systématique

Keywords : acute psychiatric crisis, first-episode psychosis, agitation, panic attack, antipsychotics, benzodiazepines, general practice, primary care, systematic review

Discipline administrative : MÉDECINE GÉNÉRALE